

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

**DETERMINACIÓN DE UN MODELO  
PREDICTIVO DE LA PROBABILIDAD DE  
MALIGNIDAD EN EL NÓDULO PULMONAR  
SOLITARIO Y VERIFICACIÓN DE LA  
BONDAD PREDICTIVA DEL MODELO**

**TESIS DOCTORAL**



X-53-394740-4

**Autor: Carlos José Álvarez Martínez**

**Director: Ángel López Encuentra**

**Madrid, 1999**



*In memoriam*  
de Aureliano Álvarez,  
mi padre,  
que tanto me animó a iniciar este trabajo

## **AGRADECIMIENTOS**

A **Manolo Núñez Delgado**, compañero con el que inicié la andadura en el estudio del nódulo pulmonar solitario

A **Ángel López Encuentra**, director de esta tesis, que supone para mí una fuente de estímulo permanente, y una referencia personal y científica

A **Francisco Pozo Rodríguez**, que me ha ayudado en el planteamiento y análisis estadísticos y a su comprensión, hasta el punto de que, sin su aportación, este trabajo hubiera sido imposible. Sacrificó, para mí, un tiempo del que no disponía.

A **Victoria Villena Garrido**, compañera y amiga, que me ha ayudado en todo momento y ha revisado de forma crítica el manuscrito

A **Pedro Martín Escribano**, por su ayuda y valiosas aportaciones en el planteamiento científico y formal de este estudio

A **Jorge Castelao Nadal** y a **Luis Yubero**, por su ayuda en la revisión de los registros clínicos y radiológicos de los pacientes

Al **Servicio de Neumología**, médicos, enfermeras, auxiliares y administrativos, por su colaboración a todos los niveles.

A la **Unidad de Epidemiología**, por sus valiosas aportaciones

A **mi mujer y a mis hijos**, por su paciencia

Este trabajo ha sido financiado, en parte, mediante la Beca FIS nº 92/0350, concedida al proyecto de investigación: “Modelo predictivo de la probabilidad de malignidad en el nódulo pulmonar solitario mediante análisis multivariable”



# **ÍNDICE DE CONTENIDOS**

## **ÍNDICE DE CONTENIDOS**

### **ÍNDICE DE ABREVIATURAS** **XI**

<b>1.- INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
1.1.- Concepto	2
1.2.- Prevalencia	4
1.3.- Etiología	5
1.3.1.- Prevalencia de malignidad	5
1.3.2.- Nódulos malignos	6
1.3.3.- Nódulos benignos	8
1.4.- Diferenciación entre nódulos malignos y benignos	9
1.4.1.- Tipo de indicación de la radiografía torácica	10
1.4.2.- Factores de riesgo	10
1.4.3.- Edad y sexo	11
1.4.4.- Antecedentes clínicos	11
1.4.5.- Características clínicas	12
1.4.6.- Características radiológicas	12
1.4.6.1.- <i>Tamaño</i>	12
1.4.6.2.- <i>Definición de bordes</i>	13
1.4.6.3.- <i>Esfericidad</i>	14
1.4.6.4.- <i>Localización</i>	15
1.4.6.5.- <i>Calcificación</i>	15
1.4.6.6.- <i>Otras lesiones y características</i>	16
1.4.7.- Estabilidad o crecimiento de la lesión	16
1.5.- Valoración general del nódulo pulmonar	19
1.5.1.- Técnicas de imagen	19
1.5.1.1.- <i>Tomografía convencional</i>	19
1.5.1.2.- <i>Tomografía computarizada torácica</i>	19
1.5.1.3.- <i>Otras imágenes radiológicas</i>	25
1.5.1.4.- <i>Tomografía de emisión de positrones (PET)</i>	26
1.5.2.- Obtención de muestras citohistológicas	27

1.5.2.1.- <i>Punción transtorácica</i>	27
1.5.2.2.- <i>Broncofibroscopia y técnicas asociadas</i>	30
1.5.2.3.- <i>Videotoracosopia y toracotomía</i>	33
1.6.- <i>Pauta diagnóstica</i>	35
1.6.1.- <i>Confirmación de nódulo pulmonar solitario y valoración inicial</i>	36
1.6.2.- <i>Evaluación radiológica inicial</i>	36
1.6.3.- <i>Tomografía computarizada torácica</i>	37
1.6.4.- <i>Técnicas de biopsia</i>	37
1.6.5.- <i>Valoración de videotoracosopia-toracotomia</i>	37
1.7.- <i>Estimación de la probabilidad de malignidad</i>	38
1.8.- <i>Modelos predictivos de la probabilidad de malignidad del nódulo pulmonar solitario</i>	39
1.8.1.- <i>Modelo de Cummings</i>	39
1.8.2.- <i>Modelo de Gurney</i>	40
1.8.3.- <i>Otros modelos predictivos de la probabilidad de malignidad</i>	44
1.8.4.- <i>Modelo multivariable para la predicción de la probabilidad de malignidad del nódulo pulmonar solitario</i>	45
1.8.5.- <i>Análisis de decisión clínica</i>	48
1.9.- <i>Justificación del método</i>	49
1.10.- <i>Justificación de la tesis</i>	50
<b>2.- OBJETIVOS</b>	52
2.1.- <i>Objetivo estratégico</i>	53
2.2.- <i>Objetivos tácticos</i>	53
<b>3.- MATERIAL Y MÉTODOS</b>	55
3.1.- <i>Definición de nódulo pulmonar solitario</i>	56
3.2.- <i>Diseño</i>	56
3.3.- <i>Periodo de estudio</i>	56
3.4.- <i>Ámbito</i>	56

---

3.5.- Población de estudio	57
3.6.- Población de muestreo	58
3.7.- Muestra	58
3.8.- Criterios de inclusión	58
3.9.- Criterios de exclusión	59
3.10.- Principales variables: definición y medida	59
3.10.1.- Tipo de indicación de la radiografía torácica	59
3.10.2.- Edad	60
3.10.3.- Sexo	60
3.10.4.- Antecedente de tabaquismo	60
3.10.5.- Antecedentes laborales	60
3.10.6.- Enfermedades previas o sincrónicas	61
3.10.7.- Clínica atribuible al nódulo	61
3.10.8.- Diámetro del nódulo	61
3.10.9.- Localización del nódulo	61
3.10.10.- Definición de los bordes	61
3.10.11.- Carácter esférico o no esférico	62
3.10.12.- Presencia de calcio y tipo de calcificación	62
3.10.13.- Cavitación	62
3.10.14.- Existencia de otras lesiones	62
3.11.- Otras informaciones utilizadas para definir o calificar el nódulo pulmonar	
3.11.1.- Otras imágenes radiológicas	62
3.11.2.- Prueba de la tuberculina (Mantoux)	63
3.11.3.- Microbiología	63
3.11.4.- Resultados de broncofibroscopia	63
3.11.5.- Resultado citológico de la punción-aspiración transtorácica	63
3.11.6.- Resultados de la toracotomía diagnóstica	63
3.11.7.- Observación	63
3.12.- Categoría diagnóstica de adscripción del nódulo pulmonar solitario	64
3.12.1.- Nódulo pulmonar maligno	64
3.12.2.- Nódulo pulmonar benigno	64

3.12.3.- Nódulo pulmonar de causa desconocida	64
3.13.- Procedimiento de adquisición de datos	64
3.14.- Técnicas estadísticas	65
3.15.- Regla de predicción clínica sobre un modelo multivariable	66
3.16.-Estrategia de modelización	71
3.16.1.- Análisis univariable	71
3.16.2.- Análisis bivariante y estratificado	72
3.16.2.1.- <i>Variables categóricas y ordinales</i>	72
3.16.2.2.- <i>Variables continuas (edad y diámetro)</i>	74
3.16.3.- Análisis multivariable	74
3.17.- Evaluación de la bondad del modelo final	76
3.17.1.- Eficacia de la modelización	77
3.17.2.- Capacidad predictiva interna del modelo	79
3.17.2.1.- <i>Índices globales</i>	79
3.17.2.2.- <i>Diagnóstico de regresión logística</i>	80
3.17.3.- Evaluación de la capacidad predictiva externa del modelo	81
3.18.- Ajuste del modelo final con todos los casos	83
3.19.- Ajuste del modelo para un subconjunto de nódulos de hasta 30 mm de diámetro	83
3.20.- Validación de las principales medidas radiológicas y depuración de datos	
3.20.1.- Análisis interobservador de medidas radiológicas	84
3.20.2.- Edición de la base de datos	84
<b>4.- RESULTADOS</b>	85
4.1.- Población de estudio	86
4.2.- Descripción de la población	87
4.2.1.- Distribución de casos por año	87
4.2.2.- Tipo de indicación radiológica	87
4.2.3.- Edad	87
4.2.4.- Sexo	88
4.2.5.- Historia de tabaquismo	88

4.2.6.- Antecedentes profesionales	90
4.2.7.- Antecedentes patológicos y comorbilidad	90
4.2.8.- Características clínicas	91
4.2.9.- Características radiológicas	92
4.2.9.1.- <i>Diámetro</i>	92
4.2.9.2.- <i>Localización</i>	92
4.2.9.3.- <i>Definición de bordes</i>	92
4.2.9.4.- <i>Esfericidad</i>	92
4.2.9.5.- <i>Calcificación</i>	93
4.2.9.6.- <i>Cavitación</i>	93
4.2.9.7.- <i>Otras lesiones radiológicas</i>	93
4.2.10.- Prueba de la tuberculina	93
4.2.11.- Diagnósticos finales alcanzados	94
4.2.12.- Métodos de diagnóstico	94
4.2.12.1.- <i>Métodos de diagnóstico en nódulos malignos</i>	94
4.2.12.2.- <i>Métodos de diagnóstico en nódulos benignos</i>	95
4.3.- Relación entre variables independientes con la variable dependiente (categoría diagnóstica): análisis bivariantes y estratificados	96
4.3.1.- Año de diagnóstico	98
4.3.2.- Tipo de indicación de la radiografía	99
4.3.3.- Edad	99
4.3.4.- Sexo	100
4.3.5.- Tabaquismo	101
4.3.6.- Presencia de bronquitis crónica	102
4.3.7.- Características clínicas	103
4.3.8.- Diámetro del nódulo	103
4.3.9.- Localización radiológica	104
4.3.10.- Definición de los bordes	104
4.3.11.- Esfericidad del nódulo	105
4.3.12.- Calcificación radiológica	106
4.3.13.- Cavitación radiológica	106

4.3.14.- Presencia de otras lesiones	106
4.3.15.- Prueba de la tuberculina (PPD)	107
4.4.- Análisis multivariable	108
4.4.1.- Ajuste del modelo	109
4.4.2.- Análisis del modelo	111
4.4.2.1- <i>Variables seleccionadas y modelización</i>	111
4.4.2.2.- <i>Eficacia del modelo</i>	114
4.4.2.3.- <i>Bondad de ajuste del modelo o calibración</i>	114
4.4.2.4.- <i>Diagnóstico de regresión</i>	115
4.4.2.5.- <i>Capacidad discriminante</i>	117
4.4.3.- Peso asociado a cada variable	117
4.5.- Evaluación de la capacidad predictiva externa del modelo	117
4.6.- Modelo generado sobre la muestra completa	119
4.7.- Interpretación estadística pronóstica	120
4.8.- Modelo generado sobre una submuestra de nódulos de hasta 30 mm de diámetro	121
 <b>5.- DISCUSIÓN</b>	 123
5.1.- Diseño del estudio, periodo, ámbito y población	124
5.1.1.- Diseño del estudio	124
5.1.2.- Periodo de estudio	125
5.1.3.- Ámbito del estudio	127
5.1.4.- Población de estudio	128
5.2.- Definición de nódulo pulmonar solitario, criterios de inclusión y exclusión y método de análisis	131
5.2.1.- Definición de nódulo pulmonar solitario	131
5.2.2.- Criterios de inclusión y exclusión	132
5.2.3.- Criterios de clasificación del nódulo	133
5.2.4.- Discusión del método de análisis	133
5.3.- Principales variables y su distribución en la muestra	135
5.4.- Variables independientes asociadas al carácter maligno	137

5.5.- Resultado del análisis multivariable	139
5.5.1.- Variables identificadas como predictivas independientes y peso asociado	139
5.5.1.1.- <i>Edad del paciente</i>	139
5.5.1.2.- <i>Clínica constitucional</i>	140
5.5.1.3.- <i>Diámetro del nódulo</i>	140
5.5.1.4.- <i>Definición de bordes</i>	141
5.5.2.- Variables no seleccionadas	143
5.5.2.1.- <i>Sexo</i>	143
5.5.2.2.- <i>Tabaquismo</i>	144
5.5.2.3.- <i>Bronquitis crónica</i>	146
5.5.2.4.- <i>Clínica</i>	147
5.5.2.5.- <i>Esfericidad</i>	148
5.5.2.6.- <i>Cavitación radiológica</i>	148
5.5.2.7.- <i>Prueba de la tuberculina</i>	149
5.5.2.8.- <i>Otras variables</i>	149
5.5.3.- Ajuste del modelo y regla obtenida	149
5.6.- Relación con otros modelos predictivos	152
5.7.- Interpretación del modelo y aplicabilidad	155
5.8.- Limitaciones y principales sesgos	158
5.8.1.- Potenciales sesgos de selección	158
5.8.2.- Potenciales sesgos de información	159
5.8.3.- Potenciales factores de confusión	159
 <b>6.- CONCLUSIONES</b>	 161
 <b>TABLAS Y FIGURAS</b>	 166
<b>Tabla I:</b> Etiología del nódulo pulmonar solitario	167
<b>Tabla II:</b> Razones de probabilidad de malignidad asociadas a algunas variables predictivas	168



<b>Tabla III:</b> Edad estratificada	169
<b>Tabla IV:</b> Distribución de casos en función del hábito tabáquico	170
<b>Tabla V:</b> Distribución de casos según los paquetes/año fumados	171
<b>Tabla VI:</b> Distribución de casos según el tamaño del nódulo	172
<b>Tabla VII:</b> Etiología de los nódulos en esta serie	173
<b>Tabla VIIIa:</b> Relación entre las variables independientes nominales y la categoría diagnóstica. Variables asociadas significativamente	174
<b>Tabla VIIIb:</b> Relación entre las variables independientes ordinales y la categoría diagnóstica	175
<b>Tabla VIIIc:</b> Relación entre las variables independientes nominales y la categoría diagnóstica. Variables sin asociación significativa	176
<b>Tabla IX:</b> Diferencia de medias de edad y de diámetro, en función de la categoría diagnóstica	177
<b>Tabla Xa:</b> Análisis de interacción y confusión entre las principales variables estudiadas	178
<b>Tabla Xb:</b> Resultado del análisis de interacción y confusión entre las principales variables estudiadas	179
<b>Tabla XI:</b> Edad estratificada, odds y logit correspondiente a cada estrato	180
<b>Tabla XII:</b> Diámetro estratificado, odds y logit correspondiente a cada estrato	181
<b>Tabla XIII:</b> Distribución de las principales variables en las muestras de ajuste y validación	182
<b>Tabla XIV:</b> Modelos logísticos obtenidos con cada una de las variables independientes, de forma individual	183
<b>Tabla XV:</b> Modelo logístico inicial, y sucesivos tras la eliminación de variables no explicativas	184
<b>Tabla XVI:</b> Modelo logístico final sobre la muestra de ajuste	185
<b>Tabla XVII:</b> Modelo logístico final sobre la muestra de ajuste, retirando clínica constitucional	186
<b>Tabla XVIII:</b> Modelo logístico final sobre la muestra de ajuste, con variables nominales y ordinales	187
<b>Tabla XIX:</b> Diagnóstico de regresión: casos extremos o de mucha influencia	188
<b>Tabla XX:</b> Modelo logístico ajustado sobre la muestra completa	189

<b>Tabla XXI:</b> Modelo logístico ajustado sobre el subgrupo de nódulos de hasta 30 mm de diámetro	190
<b>Figura 1:</b> Selección de los pacientes de la muestra	191
<b>Figura 2:</b> Distribución temporal de los casos, según la categoría diagnóstica	192
<b>Figura 3:</b> Distribución de los casos según la indicación de la exploración radiológica y de la existencia de bronquitis crónica, en función de la categoría diagnóstica	193
<b>Figura 4:</b> Distribución de los casos por edad	194
<b>Figura 5:</b> Distribución de los casos según grupo etario y categoría diagnóstica	195
<b>Figura 6:</b> Distribución de los casos según el sexo y la categoría diagnóstica	196
<b>Figura 7:</b> Distribución de los casos según la presencia y tipo de síntomas, y la categoría diagnóstica	197
<b>Figura 8:</b> Distribución de los casos según el diámetro y la categoría diagnóstica	198
<b>Figura 9:</b> Distribución de los casos según localización lobar y la categoría diagnóstica	199
<b>Figura 10:</b> Distribución de los casos según la definición de bordes y la esfericidad, en función de la categoría diagnóstica	200
<b>Figura 11:</b> Distribución de los casos según la prueba de la tuberculina y la categoría diagnóstica	201
<b>Figura 12:</b> Métodos de diagnóstico en los nódulos malignos	202
<b>Figura 13:</b> Función del logit en relación a la edad	203
<b>Figura 14:</b> Distribución de los casos según la historia de tabaquismo y la categoría diagnóstica	204
<b>Figura 15:</b> Distribución de los casos según paquetes/año fumados y categoría diagnóstica	205
<b>Figura 16:</b> Función del logit en relación al diámetro	206
<b>Figura 17:</b> Distribución de los nódulos, según la probabilidad de malignidad asignada, en la muestra de ajuste	207
<b>Figura 18:</b> Diagnóstico de regresión: relación entre cambios de $\chi^2$ y probabilidad predicha	208
<b>Figura 19:</b> Diagnóstico de regresión: relación entre cambios de <i>deviance</i> y probabilidad predicha	209

<b>Figura 20:</b> Diagnóstico de regresión: relación entre cambios de los coeficientes y probabilidad predicha	210
<b>Figura 21:</b> Curva ROC obtenida con el modelo logístico sobre la muestra de ajuste	211
<b>Figura 22:</b> Distribución de los nódulos, según la probabilidad de malignidad asignada, en la muestra de validación	212
<b>Figura 23:</b> Curva ROC obtenida con el modelo logístico, aplicado sobre la muestra de validación	213
<b>Figura 24:</b> Probabilidad de malignidad según la regla obtenida: bordes bien definidos y ausencia de clínica constitucional	214
<b>Figura 25:</b> Probabilidad de malignidad según la regla obtenida: bordes mal definidos y ausencia de clínica constitucional	215
<b>Figura 26:</b> Probabilidad de malignidad según la regla obtenida: bordes mal definidos y clínica constitucional	216
 <b>BIBLIOGRAFÍA</b>	 217

## ÍNDICE DE LAS PRINCIPALES ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS Y DEFINICIONES EMPLEADAS

**Año diagn.:** año de diagnóstico del NPS

**BC:** bronquitis crónica

**BF:** broncofibroscopia

**Bordes:** Definición, buena o mala, de los bordes

**BTB:** biopsia transbronquial

**c:** índice de concordancia

**Calcif.:** calcificación

**C. cons.:** clínica constitucional

**Clínica:** clínica focal o sistémica

$\chi^2_L$ :  $\chi^2$  de tendencia lineal

**C:** confusión

**D:** diámetro

**D de Somers:** índice de correlación basado en discriminación de rangos

$\Delta\beta_i$ : cambio en los valores de los coeficientes al eliminar una  
observación o isoperfil covariado

$\Delta\chi^2_i$ : cambio en el  $\chi^2$  de Pearson al eliminar una observación o isoperfil  
covariado

$\Delta D_i$ : cambio en la *deviance* al eliminar una observación o isoperfil  
covariado

**Der.:** derecha

**Deviance:**  $-2 \ln \text{likelihood ratio}$ , medida de las discrepancias entre los  
valores predichos y los observados. Se usa para el contraste de  
hipótesis: es el *likelihood ratio test*

**DE:** desviación estándar

**EE:** error estándar

**Esfer.:** esfericidad, carácter esférico, o no, del nódulo

**Ex. S.:** examen en salud

**Exfum.:** exfumadores

$\phi^2$ : índice de la reducción proporcional de la varianza

**Fig.:** figura

**Fum.:** fumadores

**g:** número de estratos en que se agrupan los casos, en función de la

- probabilidad predicha por el modelo
- gl:** grados de libertad
- H12O:** Hospital Universitario 12 de Octubre
- HL:** test de Hosmer-Lemeshow
- I:** interacción
- i:** observación o isoperfil covariado
- IC:** intervalos de confianza. **IC95:** intervalos de confianza al 95%
- Inf.:** inferior
- Isoperfil covariado:** conjunto de observaciones con los mismos valores de las variables predictivas
- Izq.:** izquierda
- j:** número de observaciones o isoperfiles covariados
- k:** número de categorías en variables ordinales
- $\gamma$ :** índice de la reducción proporcional en el error de clasificación
- LF:** función de verosimilitud, *likelihood* o *likelihood function*
- LFma:** función de verosimilitud del modelo actual
- LFms:** función de verosimilitud del modelo saturado
- LID:** lóbulo inferior derecho
- LII:** lóbulo inferior izquierdo
- LM:** lóbulo medio
- Loc.:** localización
- Logit:** logaritmo neperiano del odds; función logística
- LR:** *likelihood ratio*
- LRT:** *Likelihood Ratio Test*
- LSD:** lóbulo superior derecho
- LSI:** lóbulo superior izquierdo
- M:** mujeres
- ma:** modelo actual. LFma: *likelihood* del modelo actual
- m0:** modelo sin variables predictivas. LFm0: *likelihood* del m0
- Mantoux:** prueba de la tuberculina
- Méd.:** indicación médica
- ms:** modelo saturado. LFms: *likelihood* del modelo saturado
- n:** tamaño muestral
- Neg.:** negativo
- No H.:** no realizado
- NPS:** nódulo pulmonar solitario
- OR:** Odds Ratio

**ORc:** OR crudo

**ORp:** OR ponderado (Maentel-Haenszel)

**p:** probabilidad asociada a un valor en un test estadístico

**PAAF:** punción-aspiración con aguja fina dirigida con TC

**Paq/año:** paquetes/año, paquetes fumados al día por años de hábito

**PCR:** reacción en cadena de la polimerasa

**PET:** tomografía de emisión de positrones

**Pm:** Probabilidad de malignidad

**pMH:** p correspondiente al  $\chi^2$  de Maentel-Haenszel de tendencia lineal

**%m.:** proporción de nódulos malignos

**Pos.:** positivo

**PPD:** prueba de la tuberculina

**r:** coeficiente de correlación; pendiente en la regresión simple de una variable sobre otra

**r<sup>2</sup>:** coeficiente de determinación

**R<sup>2</sup>:** R<sup>2</sup> ajustada, proporción de la congruencia explicada por el modelo

**ROC:** curva de características operacionales

**RP:** razones de probabilidad (*Likelihood Ratios*)

**SAS:** *Statistical analysis system*

**Sup.:** superior

**t:** t de Student

**TC:** tomografía computarizada torácica

**TCAR:** tomografía computarizada de alta resolución espacial

**Tamaño:** diámetro estratificado en tres niveles

**TH:** test de homogeneidad (Bartlett)

**Tipo indic.:** tipo de indicación de la radiografía torácica

**v:** número de variables en el modelo logístico

**V:** varones

**VC:** variable de confusión

**VD:** variable dependiente

**VI:** variable de interacción

**VP:** variable predictiva

**VR:** variable resultado o respuesta, categoría diagnóstica

**vs:** *versus*

**y:** valores observados

**y':** valores predichos o pronosticados por el modelo

---

## INTRODUCCIÓN

## 1.- INTRODUCCIÓN

### 1.1.- CONCEPTO

El nódulo pulmonar solitario (NPS) es, por definición, un concepto radiológico. Se define así a las opacidades intrapulmonares de bordes suficientemente nítidos como para permitir la medida de su diámetro, de forma más o menos redondeada, y que no están asociadas a otras lesiones radiológicas pleuroparenquimatosas o mediastínicas relevantes<sup>1</sup>.

El tamaño o diámetro máximo que separa el concepto de nódulo del de masa pulmonar es arbitrario y oscila según los autores entre 20 y 60 mm<sup>2-13</sup>. En la actualidad, el diámetro máximo para el nódulo se establece en 30 mm<sup>11,14-19</sup> o, a lo sumo, en 40 mm<sup>20-22</sup>. Lógicamente, según esta definición en cuanto al diámetro varía la frecuencia etiológica y la prevalencia de malignidad del nódulo. El tamaño mínimo del nódulo pulmonar depende de la capacidad de detección de la técnica radiológica y del tipo de lesión que lo produce: usualmente es de 8 á 10 mm para el carcinoma<sup>23,24</sup> pero menor, 4 o 5 mm, para nódulos de alta densidad<sup>1,25</sup>; debe ser una imagen discernible y diferenciable de la de un vaso en proyección ortogonal<sup>5</sup>.

El nódulo puede estar calcificado<sup>25</sup> o cavitado, lo que ha sido considerado criterio de exclusión para algunos autores<sup>1</sup>.

La proyección lateral es importante, pues un 5-10% de los NPS sólo se ven en esta proyección<sup>21</sup>, y ayuda a confirmar o clarificar la imagen de la proyección posteroanterior<sup>21,26</sup>.

El concepto de nódulo pulmonar suele incluir un carácter de persistencia en un tiempo determinado, al menos de algunas



semanas, pues los nódulos que desaparecen o cambian rápidamente, en horas o pocos días, suelen asociarse a situaciones clínicas agudas como infartos, neumonías<sup>27</sup>, abscesos, atelectasias o hematomas, que requieren una valoración diagnóstica y terapéutica diferente a la del nódulo persistente. Durante su estudio desaparece un 5% de los nódulos<sup>1</sup>.

En ocasiones la opacidad es aparentemente intrapulmonar pero se debe a lesiones o sombras extrapulmonares como lesiones pleurales o de la pared torácica, pezones, o elementos colocados sobre la piel. Son pseudonódulos y pueden sospecharse porque se ven únicamente en una proyección, por la forma o por la localización; se demuestran marcando o retirando el elemento, si es externo (pezones, electrodos cutáneos), o mediante tomografía, generalmente tomografía computarizada torácica (TC)<sup>1,28</sup>.

La definición parte de la presencia del nódulo en las radiografías torácicas anteroposterior o lateral. Su detección depende del tamaño, densidad, características de los bordes y localización del nódulo<sup>23,26</sup>. Pero también depende del observador, de la preconcepción previa a la lectura, buscando anormalidades o buscando específicamente nódulos (lo que aumenta los falsos positivos)<sup>26,29</sup>, y de la distancia a la que se efectúa la lectura radiológica. Hay un 10-30% de falsos negativos, mayor aún para carcinoma broncogénico<sup>23</sup>, y un 5-10% de falsos positivos<sup>1</sup>. Los errores de apreciación podrían reducirse con una lectura independiente por dos observadores<sup>23</sup>. La TC es mucho más sensible<sup>1</sup> y, aunque muchas de las

consideraciones sobre el NPS son válidas para los nódulos demostrados mediante esta técnica, los pacientes a los que se practica TC son diferentes a aquellos a los que se practica radiografía convencional, y pueden tener diferente prevalencia de malignidad<sup>30</sup>.

Limitaremos nuestro análisis a los nódulos demostrados en personas adultas pues, en los niños, el espectro etiológico y la valoración diagnóstica son diferentes<sup>31</sup>.

## 1.2.- PREVALENCIA

La frecuencia de nódulos en la población general es desconocida. Se estima que puede verse un NPS en 1 ó 2 radiografías por cada mil practicadas en un ámbito clínico<sup>1,19,20,25</sup>, lo que en Estados Unidos supone unos 150.000 casos por año<sup>16</sup>.

La distribución etiológica depende de la edad, de la prevalencia de tabaquismo<sup>20</sup> y de factores epidemiológicos locales, como la prevalencia de ciertas infecciones. La coccidiomicosis en el sudoeste americano<sup>32,33</sup> es la primera causa de NPS<sup>34</sup>. Igual ocurre con la histoplasmosis en el área del Mississippi<sup>13,35</sup>. La tuberculosis es una causa frecuente de NPS en países en desarrollo o en ciertas naciones de Europa<sup>4,36</sup>. El motivo por el que se practicó la radiografía torácica también es importante, pues la proporción de NPS malignos es mayor cuando la radiografía fue realizada por una indicación médica que cuando se practicó para un examen de salud<sup>11,12</sup>.

### 1.3.- ETIOLOGÍA

El NPS es la manifestación radiológica de muchas enfermedades. En la tabla I se recogen las principales. Sin embargo, la mayor parte de los nódulos se deben sólo a unas pocas entidades, principalmente neoplasias pulmonares, granulomas infecciosos y hamartomas<sup>17,22,28</sup>.

#### 1.3.1.- Prevalencia de malignidad

La prevalencia de malignidad es enormemente variable entre diferentes series, desde un 5 hasta un 70%<sup>1,2,11-13,25,34,37-39</sup>. Las experiencias con menor prevalencia (5-6%) proceden de exámenes de salud (realizados por lo general antes de 1960)<sup>11,12,40,41</sup>, y las de mayor prevalencia corresponden a series de pacientes con NPS sometidos a toracotomía<sup>1,12,42</sup> o videotoracosopia<sup>43,44</sup>, ingresados en un hospital<sup>6</sup>, casos diagnosticados mediante TC<sup>30</sup> o a series de pacientes en los que se practicó punción o biopsia del nódulo<sup>36,45-47</sup>.

La frecuencia de malignidad depende del diámetro máximo admitido para NPS, pues los nódulos mayores de 30 mm son malignos en muy alta proporción<sup>48</sup>, y de la exclusión, o no, de nódulos calcificados. Depende también de la prevalencia en la región de enfermedades granulomatosas como la *coccidiomycosis* o la *histoplasmosis*<sup>1,13,32-35</sup>, ausentes en nuestro país, o de la tuberculosis<sup>4</sup>.

La incorporación y mejora de los métodos de diagnóstico, aunque no influye en la incidencia de las diferentes enfermedades causantes de nódulo pulmonar solitario, sí puede cambiar la distribución etiológica entre diferentes series, al

introducir sesgos de selección de los pacientes según el nivel o lugar de atención (atención primaria, atención neumológica especializada, consultas hospitalarias, pacientes ingresados, pacientes remitidos para punción, biopsia o resección), que cambian decisivamente la prevalencia de malignidad<sup>44</sup>, o entre series en diferentes periodos de tiempo, habiéndose demostrado un aumento en la frecuencia de malignidad<sup>42</sup>.

### 1.3.2.- Nódulos malignos

Entre las neoplasias malignas pulmonares que se presentan como NPS, la mayor parte (80-90%) son carcinomas broncogénicos<sup>4,6,37,41,42</sup>; en muchas series predominan los adenocarcinomas<sup>42,49</sup> pero en otras son los epidermoides<sup>4,6</sup>. El carcinoma de células pequeñas supone el 2-6%<sup>6,37</sup> de los NPS y, bajo esta forma de presentación, tiene mejor pronóstico<sup>1,20,49,50</sup>.

Un nódulo pulmonar es la forma de presentación del 10-20% de los carcinomas broncogénicos<sup>1,11,49,51</sup>. Cuando se presenta como NPS la tasa de resecabilidad es alta (mayor del 90%)<sup>1,2,11,18,52,53</sup>, la frecuencia de estadios I o II es mayor que en otras formas de presentación<sup>49</sup> y la supervivencia de los pacientes es mejor: 50% a cinco años<sup>1,2,11,15,35,53</sup> y 20% a 10 años<sup>37</sup>. La supervivencia a cinco años alcanza el 80% para NPS de hasta 10 mm de diámetro<sup>15</sup>, 74% para los de 11 a 20 mm y 51% para los de 21 a 30 mm<sup>54</sup>. Para los de 31 a 40 mm la supervivencia es del 40% y es aún menor en los pacientes con nódulos de mayor tamaño<sup>1,53</sup>.

Muchos de estos datos se han obtenido de series quirúrgicas. En el ámbito asistencial, la proporción de pacientes

operables y resecables puede ser menor<sup>6,45,57</sup>; el NPS no implica estadio I: un 12% de los tumores menores de 20 mm, y un 25% entre los que miden de 20 a 30 mm, presentan adenopatías mediastínicas<sup>58</sup> (N<sub>2</sub>) y podrían identificarse mediante una mediastinoscopia; en la serie de Steele<sup>41</sup>, un 26% de los pacientes con NPS presentaron metástasis intratorácicas en la exploración quirúrgica. También la TC puede mostrar una mayor extensión que la sospechada inicialmente<sup>1</sup>.

No se conoce la relevancia sobre el pronóstico de un retraso en el tratamiento (para un autor el pronóstico fue mejor en nódulos resecados tras un tiempo de observación entre 6 y 12 meses)<sup>3</sup>, aunque es verosímil que empeore. Esta inferencia deriva del hecho de que sí hay una asociación inversa entre el pronóstico y el tamaño<sup>2</sup>, tan importante que es un criterio de clasificación: 30 mm supone el paso de T1 a T2 y estadio IA a IB, con supervivencias a 5 años del 61% para el primero y 38% para el segundo<sup>55,56</sup>. El adenocarcinoma presenta, además, un riesgo importante de metástasis cuando supera los 20 mm de diámetro (más del 50%)<sup>24</sup>.

Las metástasis representan menos del 10% de los NPS<sup>1,4,41</sup> pues suelen manifestarse como nódulos múltiples<sup>59</sup>. Los tumores primarios más frecuentes son los carcinomas de colon, mama, riñón y testículo, los melanomas y los sarcomas<sup>1</sup>. En presencia de una neoplasia previa con capacidad metastatizante, el NPS es metastásico entre un tercio y la mitad de los casos<sup>44</sup>, más a mayor estadio y extensión del tumor original y a mayor proximidad temporal<sup>1</sup>. Los restantes pueden ser carcinomas broncogénicos (segundos primarios) o nódulos

benignos, por lo que su estudio es imperativo<sup>44</sup>. En el caso de un nódulo metastásico único, si el primario está controlado a nivel local y sistémico y no es muy quimiosensible, puede estar indicada su resección<sup>21,44</sup>. Las metástasis suelen ser esféricas o ligeramente lobuladas, más pequeñas y con bordes mejor definidos que los tumores primarios pulmonares<sup>30,60,61</sup>. Estas características hacen más difícil su diferenciación de los NPS benignos, aunque su probabilidad es baja si el paciente no tiene una neoplasia previa o sincrónica.

El tumor carcinoide representa sólo un 1-3% de los NPS malignos<sup>1</sup> pues es más frecuente su localización bronquial central (80% de los casos)<sup>62</sup>. Es una neoplasia de baja agresividad, con menor tamaño que el carcinoma, de forma esférica o ligeramente lobulada en la radiografía y de bordes bien definidos<sup>1</sup>, lo que también lo asemeja en su comportamiento radiológico a los nódulos benignos.

### 1.3.3.- Nódulos benignos

Los nódulos de naturaleza benigna pueden deberse a enfermedades progresivas y requerir tratamiento médico o quirúrgico, como la tuberculosis activa y otras infecciones, la hidatidosis, o las malformaciones arteriovenosas pulmonares. Sin embargo, la mayoría (90%) de los nódulos benignos son granulomas inactivos<sup>1,20,37,41</sup>, en los que el principal problema clínico que se plantea es la distinción, de forma fiable, con el carcinoma broncogénico. Suelen ser nódulos menores de 20 mm<sup>41</sup>. La calcificación es frecuente<sup>25</sup>, generalmente central, parcheada o difusa<sup>1</sup>. Es raro el crecimiento de estas lesiones o

lo hacen muy lentamente, como la histoplasmosis. La etiología de los granulomas suele ser infecciosa, como la tuberculosis y, en regiones endémicas, la coccidiomicosis o la histoplasmosis<sup>13</sup>.

Los hamartomas suponen menos del 10% de los NPS<sup>17,20</sup>. Aparecen generalmente a partir de los 30 años, con la máxima incidencia en la década de los sesenta<sup>1,41</sup>, y son más frecuentes en varones<sup>63</sup>. Suelen ser pequeños, esféricos y de bordes bien definidos<sup>17,64</sup>. La calcificación se produce en un 5 a 10% de las ocasiones, a veces con un patrón característico “en palomitas”, aunque no es específico. En la TC pueden verse áreas de alta densidad (correspondientes a zonas de cartílago o calcificación) y/o zonas con densidad grasa, que permiten el diagnóstico hasta en la mitad de los casos<sup>1,21,28,64,65</sup>. Los hamartomas pueden crecer, pero con un rango de crecimiento muy bajo, con tiempos de duplicación entre 2 y 15 años<sup>1,17</sup>. Su diagnóstico puede hacerse mediante la imagen característica en la TC. La punción-aspiración o la biopsia pueden sugerirlo si hay elementos de tejido cartilaginoso, fibromixomatoso y/o graso, pero no son signos específicos.

Hay muchas otras causas de nódulos benignos (tabla I), pero su incidencia es mucho menor.

#### **1.4.- DIFERENCIACIÓN ENTRE NÓDULOS MALIGNOS Y BENIGNOS**

Ningún criterio es tan absoluto como la histología del nódulo resecado para su diagnóstico etiológico. Aun así, los nódulos malignos difieren de los benignos en muchos aspectos.

#### 1.4.1.- Tipo de indicación de la radiografía torácica

Los nódulos detectados en un examen de salud tienen una probabilidad de ser malignos inferior a la de aquellos hallados en una radiografía indicada por criterio médico<sup>1,12,13,19,38,40</sup>, con independencia de que se trate de un hallazgo casual, en un paciente sin clínica respiratoria que motivara la práctica de esa radiografía<sup>12</sup>. En dos series radiológicas antiguas de nódulos hallados en exámenes sobre población general, que suman 1217 pacientes, la prevalencia fue del 2,7%<sup>11</sup>. La prevalencia de malignidad en este contexto podría variar según la población escrutada (motivo, edad, comorbilidad y otras variables).

#### 1.4.2.- Factores de riesgo

El carcinoma broncogénico está asociado a ciertos factores de riesgo, de los que el más importante es el tabaco (más del 90% de los casos se producen en fumadores)<sup>24</sup> de una forma dosis-dependiente<sup>1,11,20</sup>. Por ello el tabaquismo es un marcador que se ha utilizado en la predicción de malignidad del NPS<sup>12,16,39,66</sup>. Otros factores de riesgo como exposición a asbesto, radiaciones ionizantes, radón, níquel, cromatos, agentes alquilantes y polihidrocarburos carcinógenos<sup>24</sup> deben tenerse en cuenta, aunque no han sido evaluados específicamente en la predicción de malignidad del nódulo. Los nódulos benignos no tienen relación con estos factores pero pueden tenerlo con otros, como el contacto tuberculoso, visitar áreas endémicas de histoplasmosis o coccidiomicosis<sup>1,11,13</sup>, o presentar factores de riesgo para hidatidosis<sup>5,8,52</sup>.



### 1.4.3.- Edad y sexo

La edad de los pacientes es diferente en función de la etiología benigna o maligna<sup>4,16,30,52,67</sup> del nódulo. Los tumores, y el carcinoma broncogénico en particular, son más frecuentes a mayor edad, con la máxima incidencia en la 5ª y 6ª década de la vida<sup>24</sup>. Los hamartomas suelen aparecer a partir de la 3ª década, con la máxima incidencia en la sexta<sup>1</sup>. Los granulomas no tienen una edad específica, y con frecuencia se ven en gente joven<sup>13</sup>, dependiendo del momento de primoinfección tuberculosa o fúngica más probable en cada área. Un NPS en un paciente por debajo de 35 años raramente es maligno salvo que haya factores de riesgo añadidos que aumenten esa probabilidad<sup>1,11,13,20,68</sup>. La prevalencia de malignidad todavía se mantiene inferior a la de benignidad hasta los 40 ó 50 años<sup>3,8,12,15,39,69</sup>. En una serie quirúrgica amplia<sup>41</sup>, la proporción de neoplasias por debajo de los 35 años fue excepcional, entre 35 y 39 años fue del 3%, de 40 a 49 años del 15%, de 50 a 59 años del 42%, y por encima de los 60 años mayor del 50%.

Hay un predominio masculino entre los pacientes con NPS<sup>4,6,35,41,42,69</sup>, aunque no en todas las series es así<sup>16,18</sup>. La probabilidad de malignidad no parece ser diferente en relación con el sexo<sup>4,16</sup> si se ajusta por otras variables.

### 1.4.4.- Antecedentes clínicos

La existencia de una neoplasia previa aumenta mucho la probabilidad de malignidad del NPS, hasta el 80% o más<sup>20,39,44,52,59,68</sup>. Esta probabilidad es mayor cuanto mayor sea la capacidad metastatizante de la neoplasia<sup>1,5,11,25</sup>. El nódulo no

siempre es una metástasis; es frecuente también el carcinoma broncogénico<sup>20</sup> y no puede excluirse benignidad<sup>70,71</sup>. Incluso si el antecedente de neoplasia es remoto, sigue influyendo en la probabilidad de una etiología maligna<sup>16</sup>. La existencia de bronquitis crónica<sup>24</sup>, infección tuberculosa o tuberculosis previa, artritis reumatoide, enfermedad de Rendu-Osler-Weber<sup>1</sup>, etc., son todas variables que podrían modificar las probabilidades de diferentes etiologías<sup>54</sup>. También es diferente el espectro etiológico de los nódulos en pacientes inmunosuprimidos, como los trasplantados<sup>72</sup> o los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana<sup>73</sup>, en los que aumenta la proporción de infecciones, linfomas y otras neoplasias.

#### **1.4.5.- Características clínicas**

Los nódulos generalmente son asintomáticos<sup>1,4</sup>. Los principales síntomas atribuibles al NPS son tos, expectoración, hemoptisis, dolor torácico y algunas manifestaciones sistémicas como la fiebre o la pérdida de peso, ligada al carácter maligno y a un peor pronóstico<sup>1</sup>. Cuando el paciente presenta síntomas aumenta la probabilidad de malignidad<sup>39,54,63,74</sup>.

#### **1.4.6.- Características radiológicas**

##### ***1.4.6.1.- Tamaño***

El tamaño es un determinante en la valoración etiológica del nódulo y los nódulos pulmonares malignos son más grandes

que los benignos<sup>13,20,30,41,48,51,52</sup>; a mayor tamaño mayor es la probabilidad de neoplasia<sup>1,12,16,39,48,60,61,66</sup> y, entre ellas, mayores las posibilidades de tener un estadio más avanzado<sup>49</sup>. No obstante, el pequeño tamaño no descarta un origen neoplásico: en algunas series<sup>11,18</sup> el 40% de los NPS malignos medía menos de 20 mm y en otra<sup>60</sup>, el 15% de los NPS menores de 10 mm eran neoplásicos. Hay series, sin embargo, en que sólo el 25% de los tumores medía menos de 20 mm<sup>41</sup> y rara vez menos de 10 mm<sup>20,41,48</sup>. Estas diferencias pueden explicarse por la diferente población (sesgo de selección), técnica radiológica con que se detecta y mide el nódulo (TC o radiografía) y la proporción de NPS metastásicos<sup>60</sup>. Así se explica como dos series recientes que evalúan NPS menores de 10 mm<sup>44,75</sup> tengan prevalencias de malignidad tan diferentes como 38 y 11,5%, respectivamente, entre pacientes sin neoplasia previa. Los NPS benignos son de menor tamaño: sólo el 5% mide más de 30 mm<sup>11</sup> y en la serie de Zerhouni<sup>60</sup>, el 80% medía menos de 20 mm.

#### ***1.4.6.2.- Definición de bordes***

La definición de bordes es una característica importante que se asocia al carácter maligno o benigno del nódulo. Cuanto más precisos sean los bordes y mayor la nitidez entre la densidad del nódulo y el parénquima circundante, menor es la probabilidad de malignidad<sup>1,39,41,52,60,61,66,74</sup>. En los NPS malignos es más frecuente la infiltración y participación inflamatoria o desmoplásica del tejido pulmonar circundante<sup>30,76</sup>, aunque también se produce lo segundo entre nódulos benignos; la TC, en un estudio<sup>30</sup>, no fue capaz de

distinguir entre infiltración y fibrosis. La proporción de NPS malignos en función de las características de sus bordes en la imagen de TC de alta resolución fue del 20% para bordes tipo I (bordes lisos y regulares), 33% para bordes tipo II (bordes lisos pero de forma irregular), 83% para el tipo III (bordes espiculados) y 93% para el tipo IV (bordes borrosos, muy espiculados o con “*corona radiata*”)<sup>30,61</sup>. A pesar de la clara relación entre carácter de los bordes y malignidad del nódulo hay escepticismo en la valoración de este parámetro por su componente subjetivo. En el trabajo de Siegelman<sup>61</sup>, los bordes fueron valorados por dos radiólogos, uno de ellos ignorante del diagnóstico, y sólo discreparon en el 5%. Sin embargo, en otro trabajo sobre 52 pacientes, realizado con otros objetivos, dos radiólogos determinaron el tipo de bordes según la clasificación anterior y no hubo acuerdo inicial en 17 ocasiones<sup>77</sup>. La concordancia en la medida de la definición de los bordes realizada por dos neumólogos sobre una muestra de nuestra serie fue buena, con un índice Kappa de 0,91<sup>78</sup>. Para muchos autores la definición de los bordes no es un elemento clasificador útil entre malignidad y benignidad<sup>30,61,63</sup>, aunque para otros puede serlo si se combina con otros factores<sup>11,28,65</sup>.

#### **1.4.6.3.- Esfericidad**

La esfericidad de la lesión, *versus* el carácter lobulado o umbilicado, está relacionado con su probabilidad de malignidad o benignidad<sup>8,15,16,30,39,41,52,60</sup>, aunque en ocasiones se valora junto a la definición de los bordes<sup>61</sup>. Las lesiones poco

agresivas tienden a un crecimiento más uniforme en su perímetro, configurando una forma esférica. Las lesiones más agresivas tienen un crecimiento más desigual y propician mayor reacción del tejido circundante, lo que se traduce en irregularidades en su forma. Las metástasis y los tumores de crecimiento más lento como los carcinoides, también tienden a la esfericidad<sup>60</sup>. La forma geométrica, de ángulos recortados y bordes bien definidos, es más característica de los granulomas<sup>11</sup>.

#### ***1.4.6.4.- Localización***

Tanto los carcinomas primitivos como los granulomas son más frecuentes en lóbulos superiores<sup>4,11,30,41,49</sup>. En algunas series la proporción de NPS malignos fue mayor entre los NPS localizados en lóbulos superiores<sup>52</sup>, sobre todo en los segmentos anteriores<sup>8,9</sup>; esta asociación entre malignidad y localización se mantenía aun controlando por otras variables<sup>16,67</sup>. Lesiones como las malformaciones arteriovenosas y las adenopatías intrapulmonares<sup>79</sup> predominan en lóbulos inferiores.

#### ***1.4.6.5.- Calcificación***

La calcificación radiológica es un signo de benignidad. Los tumores malignos rara vez presentan calcificación<sup>28,41,60,61</sup>, y menos en cuantía suficiente para que sea visible en la radiografía simple<sup>1,15,20,60</sup>. En carcinomas broncogénicos, la TC muestra algún área de calcificación en un 6 a un 14% de los casos, generalmente en forma excéntrica e irregular y afectando a menos del 10% de la superficie del nódulo<sup>28,60,61</sup>, muy diferente a la calcificación benigna. Puede deberse a

calcificación del cartílago o a osificación heterotópica, como ocurre en algunos tumores de lento crecimiento, tumores mucinosos y metástasis de sarcomas, o producirse cuando el tumor, en su crecimiento, engloba un granuloma o una cicatriz calcificada preexistente<sup>1,65</sup>. Las lesiones benignas calcificadas, como granulomas y hamartomas, presentan una calcificación más prominente que puede ser total, central, difusa y homogénea o laminar<sup>25,60</sup>. Estos tipos de calcificación se consideran un buen criterio de benignidad<sup>1,8,13,25,28,60,61</sup>.

#### ***1.4.6.6.- Otras lesiones y características***

La presencia de tractos o lesiones lineales que se extienden desde el nódulo hasta la pleura se consideró signo de malignidad, pero es frecuente en nódulos benignos<sup>1,30,80</sup>. El número y grosor de los tractos tampoco es predictivo de malignidad<sup>80</sup>.

Las lesiones satélites son más frecuentes en los granulomas, aunque no son un signo discriminante fiable<sup>1,11,23</sup> entre malignidad y benignidad.

La cavitación no está relacionada con el carácter maligno o benigno del NPS en muchas series<sup>11,13,30,63</sup> pero, en caso de presentar cavitación, sí lo está el grosor de la pared<sup>39</sup>.

La evidencia de densidad grasa en el interior del nódulo es sugerente de hamartoma<sup>28</sup>.

#### ***1.4.7.- Estabilidad o crecimiento de la lesión***

Este concepto asume un crecimiento exponencial y relativamente constante durante toda la historia natural de un

tumor, lo que se ha comprobado en tumores esféricos<sup>1</sup>.

El tiempo de duplicación es el periodo de tiempo en que un nódulo dobla su volumen<sup>1,81</sup>. El volumen de una esfera es:

$$\text{Volumen} = 1/6 \pi D^3$$

por lo que, conociendo el diámetro (D) del nódulo y su incremento en un tiempo dado, puede calcularse el tiempo en el que se duplicaría el volumen. Aproximadamente, el incremento del diámetro en un 28% supone la duplicación del volumen<sup>1</sup>, y si se dobla el diámetro el volumen se incrementa 8 veces<sup>20</sup>. Este calculo requiere radiografías previas en que se aprecie el nódulo; si no fuera visible en ellas, puede estimarse el tiempo máximo de duplicación asumiendo que en la fecha de la última radiografía el nódulo medía 8 mm (límite de visibilidad)<sup>1</sup>; el tiempo de duplicación estimado de esta forma puede ser, en realidad, muy inferior y no debe aplicarse cuando las radiografías previas son remotas.

El cálculo del tiempo de duplicación es menos fiable cuando los nódulos son pequeños, por la dificultad para establecer diferencias de pocos milímetros, dada la variabilidad debida al observador y la debida a la técnica y posición con que se obtienen las placas radiológicas<sup>82</sup>; así, un nódulo de 5 mm se duplica al llegar a 6 mm, se dobla de nuevo al llegar a 8 mm y otra vez al medir 10 mm<sup>82</sup>.

Aunque no es absoluto, se acepta que un tiempo de duplicación entre 20 y 450 días entra dentro del rango neoplásico<sup>1,3,15,20,83</sup>, y se relaciona con el pronóstico, de forma

que éste es peor a mayor grado de crecimiento<sup>1,3</sup>. Crecimientos ultrarrápidos (menores de 20 ó 30 días) no son típicos de una neoplasia maligna sino de patología inflamatoria como neumonías, abscesos, hemorragias o infartos<sup>3,15</sup>. Tiempos de duplicación por encima de 450 días suponen tal lentitud de crecimiento que es improbable un comportamiento maligno incluso para neoplasias de baja agresividad, aunque hay excepciones<sup>1,3,20,84</sup>. La estabilidad radiológica documentada durante, al menos, 24 meses, que implica un tiempo de duplicación mayor de 730 días<sup>1</sup>, es, con ciertas limitaciones<sup>82</sup>, un criterio de benignidad.

El tiempo de duplicación puede calcularse prospectivamente, pero esta observación supone un riesgo de progresión tumoral en estadio y extensión, en el caso de ser una neoplasia maligna tratable. No se conoce, en realidad, si un periodo de observación suficiente para detectar crecimiento empeora el pronóstico<sup>11,20</sup>, pero es verosímil que así sea dado el comportamiento biológico progresivo de los tumores y la relación inversa entre pronóstico del paciente y el tamaño de la lesión neoplásica<sup>20,21</sup>. No puede, pues, recomendarse esta valoración prospectiva del crecimiento o estabilidad de la lesión aunque en nuestro medio son habituales ciertas demoras en el proceso de diagnóstico y tratamiento, incluso desde el diagnóstico histológico de carcinoma hasta la terapéutica quirúrgica<sup>85</sup>, que llegan a alcanzar el rango de los periodos iniciales de observación que se preconizan y que pueden, en ciertos casos, permitir valorar el rango de crecimiento.



## **1.5.- VALORACIÓN GENERAL DEL NÓDULO PULMONAR**

### **1.5.1.- Técnicas de imagen**

Una vez reconocido el NPS en la radiografía simple hay varias técnicas de imagen que ayudan en su valoración.

#### ***1.5.1.1.- Tomografía convencional***

La tomografía convencional es útil para la localización, valoración de la definición de los bordes y forma de los nódulos, calcificación, relación con otras estructuras y presencia de otras lesiones asociadas<sup>1,20</sup>. Su relación con el carácter benigno o maligno del nódulo ha sido también descrita, y es similar a la de la radiografía convencional<sup>20</sup>, aunque con mayor capacidad discriminante que ésta. En la actualidad esta técnica ha sido, casi, completamente desplazada por la tomografía computarizada torácica<sup>11,17,61</sup>.

#### ***1.5.1.2.- Tomografía computarizada torácica***

La TC es muy superior a la radiografía simple en la valoración tanto del nódulo como de otras regiones torácicas que, cuando son patológicas, influyen en el diagnóstico diferencial y en el estudio del NPS. Permite valorar el espacio pleural, el parénquima pulmonar, los bronquios centrales y el mediastino. Puede detectar nódulos múltiples<sup>44,59</sup>, no visibles en la radiografía simple, lo que supone un espectro etiológico algo distinto y una aproximación diagnóstica y terapéutica diferente a la de los nódulos pulmonares solitarios, al aumentar la

probabilidad de que sean metástasis pulmonares; en este caso, la toracotomía puede no tener ya intención curativa. Cuando la enfermedad se debe a metástasis es frecuente la detección de nuevos nódulos en la TC<sup>17</sup> no sospechados en la radiografía simple, generalmente malignos<sup>59</sup>, e incluso en la cirugía pueden detectarse nódulos no vistos en la TC<sup>59</sup>. Las adenopatías mediastínicas<sup>63</sup> son relativamente inespecíficas incluso cuando hay un carcinoma broncogénico confirmado<sup>86</sup>; sin embargo, se asocian a malignidad y tienen interés para el diagnóstico y la estadificación de las neoplasias torácicas.

La TC es, generalmente, la técnica de elección para el diagnóstico de pseudonódulos<sup>28,86</sup>. También en la TC pueden encontrarse pseudonódulos, como los debidos a las articulaciones costo-esternales que son fáciles de reconocer<sup>87</sup>.

La TC ayuda en la planificación de la biopsia o de la punción del nódulo permitiendo su localización precisa y la valoración de los bronquios que llegan al NPS<sup>88</sup>; permite dirigir la punción transtorácica y marcar los nódulos facilitando su localización durante la videotoroscopia.

La TC ayuda en la estadificación del carcinoma broncogénico, aunque en su presentación como nódulo su valor es discutido; no es frecuente encontrar enfermedad extendida<sup>21,89</sup>, puede dar falsos positivos y, aunque es sensible en la identificación de adenopatías mediastínicas, su especificidad es sólo del 50%<sup>86</sup>.

La TC permite una mejor valoración de todas las características radiológicas del NPS y la técnica idónea para ello es el uso de cortes finos y un algoritmo de reconstrucción

con alta resolución espacial (TCAR). La medida del tamaño es más precisa que la efectuada sobre la radiografía torácica<sup>21</sup> aunque puede depender de la ventana usada para realizarla<sup>90</sup>. Es muy útil el análisis de los bordes que, cuando son irregulares y espiculados, se asocian a malignidad<sup>60,61,86,91</sup>. El mayor contraste entre el NPS y el parénquima con esta técnica hace que el término de buena o mala definición de los bordes y su nitidez se refiera más a su forma y presencia de espiculaciones e irregularidades<sup>76</sup> que a la difuminación e imprecisión observable en la radiografía simple. Es claramente superior y más sensible que la radiografía convencional en la detección de calcio en el interior del nódulo<sup>21,22,28,63,65</sup>, con el mismo significado si el patrón de calcificación es de tipo benigno<sup>21</sup>. En tumores malignos la calcificación afecta a menos del 10% del nódulo y suele ser excéntrica, en forma de grumos o punteado irregular<sup>28</sup>. La TCAR permite valorar tanto la densidad calcio como la densidad grasa<sup>1,11,15,60,61,86</sup> y en algunos casos demostrar la naturaleza quística de una lesión. La presencia de inhomogeneidad en el interior del nódulo también se asocia discretamente a malignidad<sup>91</sup>, así como la existencia de burbujas de baja atenuación, sobre todo en el carcinoma bronquioloalveolar<sup>30,76</sup>. El hallazgo de bronco o bronquiolograma en la TCAR también se asocia a malignidad<sup>91,92,93</sup>. Identifica de forma precisa los tractos lineales dirigidos hacia la superficie pleural, que se han encontrado en más de la mitad de los carcinomas en una serie<sup>30</sup>, frente al 27% en los nódulos benignos, aunque no permite discriminar entre ambas entidades de forma fiable<sup>80</sup>; también detecta mejor la

convergencia de vasos y bronquios hacia la lesión<sup>76</sup>. La presencia de áreas necróticas, cavitación, lesiones satélites y engrosamiento pleural localizado, adyacente al nódulo, se asocia a malignidad<sup>91</sup>.

Algunas veces las características morfológicas del NPS en la TC son bastante específicas y permiten el diagnóstico de malformaciones arteriovenosas, micetomas, atelectasias redondas y hamartomas<sup>1,21,64,65,86</sup>.

Los granulomas pueden presentar calcificación difusa, no suficiente para su detección radiológica pero sí para producir una mayor densidad promedio del nódulo, en relación con nódulos neoplásicos o de otras etiologías; en esto se basa la densitometría<sup>22,28,60,65,94</sup>. Los estudios practicados en este sentido demuestran que, efectivamente, la densidad promedio es mayor entre nódulos benignos que entre malignos, y que es posible obtener un punto de corte (164 unidades Hounsfield) capaz de diferenciar un subgrupo de nódulos con altas probabilidades de benignidad<sup>1,22,28,60,61,65,94,95</sup>. Los valores densitométricos dependen mucho del equipo utilizado e, incluso entre equipos similares, del algoritmo de reconstrucción usado<sup>60,86</sup>, lo que ha dificultado la generalización de estos resultados<sup>86</sup>. Para resolver este problema, se propuso la utilización de un "Phantom" o simulador<sup>96</sup>, que es un modelo de nódulo de unas 185-200 unidades Hounsfield con el que comparar la densidad del nódulo problema. Los investigadores que evaluaron esta técnica encontraron una alta especificidad en el carácter benigno cuando los valores densitométricos superaban los del simulador<sup>22,28,60,65,97,98</sup> y lo recomendaron

especialmente en nódulos de pequeño diámetro, menores de 20 ó 30 mm<sup>61,65</sup>, y de bordes no espiculados<sup>60</sup>. Sin embargo la sensibilidad era baja, pues sólo un tercio de los nódulos tenía medidas por encima del punto de corte, aunque suponían la mitad de los nódulos benignos<sup>20,22,28,60,65</sup>. La necesidad de disponer del simulador y la baja sensibilidad ha hecho que no sea una técnica ampliamente usada en clínica, aunque al mejorar la tecnología es probable que el simulador ya no sea necesario<sup>60</sup>. Además no todos los grupos han encontrado mucha seguridad en la clasificación, pues Swensen, de la clínica Mayo, encuentra 10 tumores malignos entre los 85 clasificados como benignos por densitometría, a pesar de usar el nódulo de simulación<sup>99</sup>. En otro trabajo sólo detecta un caso adicional a los ya valorados como calcificados en la radiografía o tomografía simple, leída sin conocimiento de los datos de la TC<sup>100</sup>. Otros problemas con la densitometría son el grosor del corte utilizado (debe hacerse con cortes finos), el volumen parcial, que puede dar lecturas artefactadas, y la distorsión de la imagen producida por el movimiento respiratorio si la apnea no es completa<sup>63</sup>.

Se ha publicado también un modelo de clasificación de nódulos en benignos y malignos basándose en un análisis computarizado de su imagen en la TC, con una capacidad clasificadora del 83% para nódulos benignos y 93,9% para los malignos, y global del 90%<sup>101</sup>. Otra forma de demostrar la calcificación oculta es realizar la TC a dos kilovoltajes diferentes, con buenos resultados en una pequeña serie<sup>102</sup>.

Los NPS malignos tienen un comportamiento biológico diferente a los granulomas y hamartomas y requieren un aporte

metabólico y vascular mayor. Esto puede valorarse mediante el estudio de la captación de contraste y aumento de la densidad radiológica en la TCAR tras la administración del mismo. Con un punto de corte de 20 unidades Hounsfield de incremento, Swensen<sup>103</sup> comunica, en una serie de 163 pacientes (y prevalencia de malignidad del 68%), una sensibilidad del 100%, especificidad del 77%, valores predictivos positivo y negativo del 90 y 100%, y capacidad clasificadora del 93%; el mismo autor, con una TC espiral y la misma metodología, obtuvo prospectivamente unos valores similares<sup>104</sup>; resultados parecidos han comunicado otros autores en pequeñas series<sup>105,106</sup>.

Recientemente se ha introducido la TC espiral, helicoidal o volumétrica<sup>107</sup>, que adquiere la información de una forma continua mientras el paciente avanza a través de la ventana electrónica, y no mediante cortes sucesivos. En comparación con la TC convencional tiene ventajas importantes: reduce el tiempo de examen, disminuyendo los artefactos producidos por los movimientos respiratorios; reduce el volumen necesario de contraste, al obtenerse los datos en una única apnea voluntaria, y por ello, las imágenes obtenidas permiten delinear mejor las estructuras vasculares, en particular el hilio pulmonar; mejora las imágenes multiplanares y la reconstrucción tridimensional<sup>107</sup>. Por ello, la TC espiral presenta ventajas sobre la convencional en la detección de nódulos pulmonares<sup>44,107,108,109</sup> y en su caracterización<sup>107</sup>: morfología, densidad, vascularización, relación con otras estructuras como la vía aérea, etc.

### *1.5.1.3.- Otras imágenes radiológicas*

Pueden requerirse para el estudio de algunas entidades concretas como las malformaciones arteriovenosas, mediante ecocardiografía con contraste o arteriografía pulmonar.

La existencia de bronquiectasias en la broncografía se asociaba a benignidad del nódulo<sup>110</sup> pero hoy día no tiene lugar en el estudio del NPS.

La resonancia magnética no tiene mejor resolución espacial que la TC en la valoración del NPS<sup>111</sup>. Un trabajo<sup>112</sup> encontró mayor captación de contraste paramagnético en los nódulos malignos que en los benignos, pero sólo en los momentos iniciales, y no permitió una buena clasificación.

Técnicas con radiografías de sustracción y de energía dual aprovechan la diferente absorción de los rayos X de los elementos con alto número atómico (calcio) a diferentes energías<sup>86</sup>, mejorando tanto la capacidad de detección de nódulos como la detección de calcificación<sup>113</sup>, aunque la complejidad técnica impide su difusión<sup>28,86,114</sup>.

Algunos autores<sup>115</sup> han estudiado la tomografía simple y su posterior digitalización, magnificando ciertas características del nódulo (forma, bordes, densidad y homogeneidad del interior, cápsula, tractos lineales y convergencia de los vasos). Consiguen una correcta clasificación en el 94,4% de los nódulos, una sensibilidad de 0,972 y una especificidad de 0,91, incluso para nódulos de pequeño tamaño (menores de 15 mm). El método es complejo y precisa de un equipo y de unos programas apropiados.

#### *1.5.1.4.- Tomografía de emisión de positrones*

Cada vez hay más interés en el diagnóstico y estadificación de neoplasias torácicas mediante tomografía de emisión de positrones (PET)<sup>116-118</sup>, incluyendo su valor para clasificar al NPS como maligno o benigno en función del metabolismo incrementado de la glucosa por las células tumorales, que se traduce en captación e imagen caliente. Puede leerse de forma cualitativa o cuantitativa<sup>116-120</sup>. Un trabajo inicial sobre 20 nódulos de hasta 40 mm identificó correctamente los 13 malignos y los 7 benignos<sup>119</sup>. Otros trabajos posteriores describen sensibilidades superiores a 0,90 y especificidades mayores de 0,80 para malignidad<sup>77,117,121-123</sup>, con valores predictivos muy elevados<sup>116,121-126</sup>, sobre todo en nódulos mayores de 15-20 mm<sup>118,123,125</sup>; puede haber falsos negativos hasta en el 5% de nódulos malignos<sup>117,123,124,126</sup>. Los falsos negativos se asocian a mala técnica<sup>126</sup>, a pequeño tamaño<sup>77,123,124</sup> pues el umbral de detección es de 7 mm<sup>123</sup>, o a tumores de baja agresividad como carcinoides<sup>127</sup>, carcinomas bronquioloalveolares y algunos adenocarcinomas<sup>118</sup>. También la hiperglucemia podría causar artefactos aunque no ha sido demostrado<sup>118</sup>. La probabilidad de malignidad en función del resultado de la PET puede sumarse a las probabilidades obtenidas en razón del diámetro o de la edad para calcular la probabilidad de malignidad con mayor precisión<sup>124</sup>, aunque un trabajo que compara el valor de la PET con las probabilidades asignadas según el modelo bayesiano de Cummings<sup>12</sup> encuentra que la PET clasifica mejor, incluso si se incluyen en el modelo las razones de probabilidad asociadas al resultado de la PET<sup>77</sup>.



La técnica de la PET es muy reciente y está poco evaluada; la serie más amplia es de 89 pacientes<sup>123</sup> y las restantes de 50 casos o menos; la prevalencia de malignidad es, en todas, mayor del 50%. La PET no es asequible en muchos centros. A pesar de estas objeciones los datos preliminares son alentadores y su función clasificadora y diagnóstica debe evaluarse comparándola con otros métodos y en poblaciones representativas.

### **1.5.2.- Obtención de muestras citohistológicas**

Un diagnóstico específico requiere, en muchos casos, un análisis citohistológico del nódulo, para lo que se precisa una muestra obtenida por punción transtorácica, mediante broncofibroscopia o por exéresis quirúrgica. La citología de esputo tiene escasa rentabilidad<sup>1,20,22,65</sup>; la sensibilidad es baja y la especificidad tampoco es muy alta en este contexto<sup>20</sup>.

#### ***1.5.2.1.- Punción transtorácica***

La punción transtorácica permite la obtención de una muestra que, según el tamaño de la aguja usada, será histológica o citológica. Dado el riesgo de neumotórax suelen preferirse agujas de pequeño calibre (20-24 G)<sup>22,128-130</sup> para examen citológico. Las agujas que obtienen tejido tienen mayor rentabilidad en el diagnóstico de enfermedades benignas y del tipo histológico de los tumores<sup>131,132</sup>. El material obtenido con la punción puede procesarse, también, para cultivos o para detección de micobacterias con técnicas de amplificación de DNA (PCR)<sup>133</sup>. La punción se dirige radiológicamente, mediante

radioscopia<sup>21,22,28,65,128,130,134</sup>, TC<sup>135,136</sup> o, más raramente, mediante ecografía torácica<sup>137</sup>. Los resultados demuestran alta sensibilidad para enfermedad maligna<sup>1,21,22,28,65,128,134</sup>, con un 3 a 29% de falsos negativos<sup>11,19,129</sup> y alta especificidad: la tasa de falsos positivos es menor del 1%<sup>21,129,138</sup>. La especificidad y el valor predictivo negativo pueden mejorar si se hace una evaluación citológica inmediatamente tras la punción, para repetirla en caso de no ser adecuada<sup>139</sup>. La proporción de NPS diagnosticados por punción es del 50-75% en NPS menores de 20 mm y 80-95% en nódulos mayores<sup>20,138,140</sup>, aunque algunos autores obtienen mejores resultados en NPS de pequeño tamaño<sup>46</sup>; en cualquier caso, es difícil la punción de nódulos menores de 10 mm<sup>130</sup>.

En enfermedad benigna la especificidad es menor y depende de los criterios usados para admitir un diagnóstico de benignidad. Pueden hacerse diagnósticos específicos de algunas enfermedades infecciosas<sup>141</sup>: por ejemplo, la sensibilidad de la tinción en la coccidiomicosis es del 50%<sup>1,33</sup>, aunque la del cultivo es baja<sup>142</sup>. En la mayoría de NPS benignos es poco probable un diagnóstico específico (1,5% en una serie de 683 pacientes<sup>129</sup>). Suele obtenerse un material sin evidencia de malignidad, lo que no es, en absoluto, indicativo de benignidad<sup>19,20,45,46</sup>. Algunos autores establecen unos criterios para el diagnóstico de benignidad, admitiéndolo cuando hay un diagnóstico que consideran específico como granulomas, hamartomas, infartos, fibrosis o cuando se detectan microorganismos<sup>22,28,46,65</sup>. Cuando no es así, requieren que se cumplan ciertas condiciones: constancia radiológica de que la

muestra procede de la lesión, preferiblemente repetida al menos una vez<sup>46</sup>; evidencia citológica de que el material es representativo, entendiendo por tal el que presenta células que no son del parénquima pulmonar habitual o de los bronquios; ausencia de células sospechosas de malignidad y ausencia de lesión endobronquial<sup>21,22,28,65</sup>. Bajo estas condiciones aumenta la sensibilidad para el diagnóstico de enfermedad benigna a más del 85%<sup>22</sup>. Estos criterios no son aceptados por todos los autores<sup>1,11,19,20,143-145</sup>.

Las complicaciones de la punción transtorácica no son infrecuentes, aunque generalmente son leves y bien toleradas<sup>21,130</sup>. La más frecuente es el neumotórax, en un 20-30% de los pacientes<sup>1,22,28,65</sup>, con necesidad de drenaje en una cuarta parte de ellos (5-10% de los procedimientos)<sup>1,22,28,65,128</sup>; el neumotórax es más frecuente cuanto menor sea el volumen espirado forzado en el primer segundo<sup>146</sup>. Es infrecuente la hemoptisis o hematomas (5%)<sup>22,128,130,134</sup>, la infección en la zona de la punción<sup>130</sup> o la diseminación del tumor por el trayecto de entrada de la aguja<sup>1</sup>. Está contraindicada en caso de mala colaboración, función respiratoria deficiente o pulmón único, diátesis hemorrágica y si existe enfisema o bullas extensas en la proximidad del nódulo<sup>21,22,28,65,130,134,135</sup>.

Su papel en el diagnóstico del nódulo sigue controvertido, desde los que establecen su indicación en todo nódulo no filiado, sobre todo para el diagnóstico de enfermedad benigna y obviar así toracotomías exploradoras<sup>22,28,46,65</sup>, a los que no confían en su valor predictivo negativo y lo restringen al diagnóstico de los casos en que la toracotomía no está

justificada<sup>1,19</sup>. En general, tras un resultado negativo, la decisión entre el diagnóstico quirúrgico o la observación<sup>45,46</sup> depende de la probabilidad estimada de malignidad.

#### ***1.5.2.2.- Broncofibroscopia y técnicas asociadas***

La broncofibroscopia y sus técnicas son otra alternativa para la obtención de muestras del NPS. En su conjunto, la rentabilidad para el diagnóstico del NPS varía en la literatura entre el 20 y el 80%<sup>17,20</sup>, mejor para enfermedad maligna que benigna donde apenas supera el 10%<sup>17,20,52</sup>. Es más rentable en nódulos de localización central<sup>47,147</sup>, gran tamaño<sup>52,143,147,148</sup>, bordes mal definidos<sup>148</sup> y cuando el paciente presenta clínica bronquial<sup>147</sup>.

Puede haber lesión endobronquial que permita el diagnóstico<sup>6,21,56,149</sup>, además de ayudar a la estadificación y a la planificación quirúrgica<sup>143</sup>; la frecuencia de lesión visible es baja, pero en algunas series llega al 10-15%<sup>6,52,147,149,150</sup>. Para algunos autores está indicada la broncofibroscopia en la estadificación prequirúrgica del carcinoma broncogénico para valorar la extensión endobronquial del carcinoma, la movilidad de las cuerdas vocales y la existencia de lesiones sincrónicas endobronquiales<sup>149</sup>, y para realizar punción-aspiración transbronquial subcarinal y paratraqueal cuando esté indicada<sup>138</sup>. Otros autores<sup>151</sup> no han encontrado utilidad a la broncofibroscopia sistemática, en un análisis que efectuaron sobre 25 pacientes asintomáticos con NPS maligno de hasta 40 mm de diámetro. En un trabajo sobre 64 pacientes<sup>152</sup> la TC no detectó lesiones endobronquiales significativas, que habían sido

demostradas mediante broncofibroscopia, en el 17% de los casos, sugiriendo que no es el procedimiento idóneo para valorar este tipo de lesiones.

La citología del material aspirado durante la broncofibroscopia y del obtenido mediante cepillado en la zona de la lesión puede diagnosticar tumor<sup>47,56,148</sup> e infecciones como tuberculosis<sup>36</sup>, aunque la rentabilidad es baja<sup>153,154</sup>. En algunas series españolas la rentabilidad diagnóstica del aspirado y cepillado fue del 28%<sup>147</sup>, y en una serie quirúrgica, y considerando los resultados sospechosos como positivos, la rentabilidad del aspirado en el diagnóstico de NPS malignos fue del 38%, y la del cepillado del 47%<sup>52</sup>. Valores similares han sido obtenidos en otra serie más reciente<sup>148</sup>, con una rentabilidad del 35% para el aspirado bronquial y del 52% para el cepillado distal.

La biopsia transbronquial (BTB) dirigida al nódulo mediante control radioscópico<sup>36,148,149</sup> tiene una buena rentabilidad en el diagnóstico de carcinoma primitivo, variable en función del tamaño del nódulo<sup>17,21,36,56,148</sup>: 10% en nódulos de 10-15 mm; 25% en nódulos menores de 20 mm<sup>11,21,36,83</sup>; 25-70% para nódulos entre 20 y 40 mm<sup>11,20,21,36,56,138,143,148,153</sup>. Para otros autores la rentabilidad diagnóstica es mejor (60-80%)<sup>148</sup>. En un análisis de nuestra propia casuística<sup>155</sup>, comprobamos que la rentabilidad de la BTB para el diagnóstico de enfermedad maligna en NPS es del 80%, independiente del tamaño, mayor o menor de 20 mm, y de la localización. Si la TC muestra un bronquio llegando a la lesión la rentabilidad aumenta, más del 65% *versus* menos del 40% si no lo hay<sup>11,21,28,153</sup>. Influye,

además, la relación demostrada por la TC entre el bronquio visible y el tumor: en un estudio se obtuvo el diagnóstico en el 81% de los nódulos cuando el bronquio era cortado por el tumor o se metía dentro de él y en un 45% si el bronquio era rechazado o estaba estenosado<sup>88</sup>. La rentabilidad es menor en los NPS metastásicos<sup>148</sup>, probablemente porque no tienen un origen bronquial. La mala definición de bordes fue también un factor relacionado con una mayor rentabilidad<sup>148</sup>, aunque no se controló por el diagnóstico, y podría explicarse por la mayor proporción de malignos. La BTB tiene poca rentabilidad para el diagnóstico de enfermedad benigna<sup>6,20,143</sup> debido, sobre todo, a la imposibilidad de asegurar que el material es representativo de la lesión, siendo frecuentes los falsos negativos<sup>36</sup>. La rentabilidad es mayor para el caso de tuberculosis activas donde el conjunto de técnicas histológicas y microbiológicas permite el diagnóstico de más del 50% de los casos<sup>36</sup>. Los riesgos de la biopsia transbronquial son escasos<sup>20,56,143,148,149</sup>, y consisten fundamentalmente en neumotórax, que se produce en un 2-5% de los pacientes<sup>36</sup>, y raras veces hemoptisis o hematomas, además de los problemas generales de la broncofibroscopia. El número y rango de las complicaciones es menor que con la punción transtorácica<sup>149</sup> y su uso en pacientes ambulatorios, con unos controles básicos, es relativamente seguro<sup>156</sup>. No obstante, el procedimiento es más molesto para el paciente y requiere más tiempo que las punciones transtorácicas. Algunos autores lo recomiendan sólo en nódulos mayores de 20 mm<sup>17,20</sup>.

La punción-aspiración transbronquial ha sido incorporada al estudio del nódulo de forma más reciente, y la experiencia es

menor que con la BTB. El rendimiento es igual<sup>56,148,153</sup> o superior para enfermedad maligna<sup>149</sup> y peor para el NPS benigno<sup>149</sup>. Ambas técnicas combinadas mejoran la rentabilidad en la enfermedad maligna<sup>88,149,157,158</sup>. Las complicaciones asociadas son también similares a las de la BTB<sup>149</sup>. En un estudio con un número relativamente pequeño de pacientes, comparan la PAAF dirigida con TC (n = 18) con la punción transbronquial dirigida con radioscopia (n = 16) y no demuestran diferencias en la rentabilidad diagnóstica (78 y 69% respectivamente)<sup>159</sup>.

En la práctica clínica pueden combinarse las técnicas. La punción transtorácica tras una broncofibroscopia no diagnóstica (sin BTB) aumenta la rentabilidad en el diagnóstico de neoplasia<sup>52,143,147</sup>, pero un resultado negativo no descarta malignidad ni reduce de forma importante su probabilidad<sup>144</sup>. En una serie española sobre 67 NPS malignos, todos con broncofibroscopia negativa sin realización de BTB, hubo 11 falsos negativos en la punción transtorácica, con un valor predictivo negativo del 54%<sup>160</sup>. Resultados similares fueron obtenidos por otro grupo con realización de broncofibroscopia que sí incluía BTB con control radioscópico<sup>145</sup>, con una sensibilidad para la punción de 0,738.

#### ***1.5.2.3.- Videotoracosopia y toracotomía***

En la actualidad ha habido un rápido desarrollo de la toracosopia videoasistida, que permite la visualización y toma de muestras pleurales, mediastínicas y pulmonares, e incluso resecciones regladas como lobectomías, ampliando la incisión de

pared<sup>43</sup>. Una de sus indicaciones es la exéresis diagnóstica o diagnóstico-terapéutica del NPS<sup>43,45,57,161</sup>. Uno de los problemas con esta técnica es la localización del nódulo si no es subpleural, al no ser posible la palpación manual, que podría obligar a una toracotomía<sup>161</sup>. Para facilitar la localización se han ideado varios procedimientos, basados en su mayoría en una punción transtorácica previa dirigida con TC e introducción de colorante (azul de toluidina) o de un arpón metálico<sup>162</sup>; también se ha usado la ecografía intraoperatoria<sup>163</sup>. La técnica es bastante segura<sup>43,45,57,161</sup>, sin apenas mortalidad (menor del 1%)<sup>43,164</sup>, escasa morbilidad y buen rendimiento en el diagnóstico del nódulo<sup>43,57,161</sup>, similar al de la toracotomía pero con menos morbilidad<sup>165</sup>.

Deben señalarse algunas limitaciones: cuando el NPS es un carcinoma broncogénico (la mayoría de los malignos), la resección atípica no es adecuada y precisa lobectomía, o incluso neumonectomía<sup>17,43</sup>, que generalmente no se realizan mediante toracoscopia, debiendo reconvertirse en toracotomía<sup>45,57,161</sup>; en la enfermedad metastásica, si la intención no es el diagnóstico sino el tratamiento, tampoco es de elección la toracoscopia pues algunos autores consideran imprescindible la palpación, que permite el diagnóstico y resección de pequeñas metástasis no sospechadas en la TC<sup>59,161</sup>; no es de elección para el diagnóstico de malignidad pues la punción y la BTB son ya muy rentables y, de hecho, puede precisarse la punción para marcar el nódulo y localizarlo más fácilmente en la videotoracoscopia<sup>46</sup>; en algunas series, hasta el 50% de los enfermos requieren una toracotomía<sup>161</sup>, pero esta proporción es menor en series más



modernas<sup>43,164</sup>. En la enfermedad benigna (granulomas y hamartomas), en general no es necesaria la resección salvo para excluir malignidad. Por ello, esta técnica tendría sus principales indicaciones ante la sospecha de enfermedad metastásica, para el diagnóstico, en enfermos que no tolerasen una resección mayor pero si la videotoracoscopia<sup>45,57</sup>, o cuando la probabilidad de benignidad es alta y se quiere confirmar este diagnóstico y excluir malignidad<sup>43,57</sup>.

La toracotomía es la prueba de referencia diagnóstica para el NPS<sup>1</sup>. La mortalidad es baja y depende del carácter del NPS, menor del 1% si es benigno y del 2-5% si es maligno<sup>4,41,69</sup>, del tipo de resección (resección menor, lobectomía o neumonectomía), de la edad del paciente y de la comorbilidad<sup>1,20</sup>. Por ello no se oferta sistemáticamente, sino a pacientes sin diagnóstico en el estudio previo y con probabilidad de malignidad significativa. Las series quirúrgicas más antiguas tenían una prevalencia de malignidad del 40% frente al 60-80% de las series que incluyen TC<sup>20</sup>. La tendencia temporal del aumento de prevalencia de malignidad en series quirúrgicas más recientes también la han confirmado otros autores<sup>42</sup>, desde el 55-60% en los años 81-83, hasta el 90-100% en los años 90-94.

## 1.6.- PAUTA DIAGNÓSTICA

No hay unanimidad en la forma de estudio del NPS, ni en el valor que se da a las distintas técnicas. El Servicio de Neumología del Hospital Universitario 12 Octubre ha publicado también pautas de actuación en el NPS<sup>5,14,166</sup>. Algún autor aboga por la toracotomía directa<sup>9</sup>, otros por una toracoscopia,

algunos por técnicas de biopsia<sup>15,17</sup> o incluso observación<sup>3</sup>, aunque cada vez hay más unanimidad en incorporar las nuevas técnicas (TC y métodos de biopsia), que permiten un diagnóstico en un grupo importante de pacientes o reducen la probabilidad de malignidad. En nuestra experiencia hemos comprobado como ha aumentado el uso de la TC y de la biopsia transbronquial a lo largo del tiempo<sup>167</sup>. La pauta de actuación del Hospital Universitario 12 Octubre tiene varias fases<sup>14</sup>.

#### **1.6.1.- Confirmación del nódulo pulmonar solitario y valoración inicial**

La valoración inicial del paciente requiere descartar situaciones agudas (contusión pulmonar, hematoma, absceso, neumonía redonda o infarto)<sup>1,14</sup> y pacientes con otra focalidad evidente relacionada con enfermedades multisistémicas o neoplásicas que orienten hacia la etiología del NPS. Hay que valorar también el estado clínico y la comorbilidad, que pueden condicionar el estudio del NPS<sup>14</sup>.

Las pruebas cutáneas como la reacción tuberculínica (PPD) y las pruebas serológicas tienen un valor muy modesto en el diagnóstico del nódulo, pues su positividad no implica una etiología concreta ni su negatividad la excluye<sup>1,41</sup>. La baciloscopia y el cultivo de Löwenstein son poco rentables, y éste último requiere, además, un tiempo prolongado que no justifica demorar un plan de diagnóstico y tratamiento<sup>1</sup>.

#### **1.6.2.- Evaluación radiológica inicial**

La sospecha de pseudonódulos debe ser aclarada con

nuevas proyecciones o técnicas, pues suponen hasta el 10-20% de las imágenes nodulares<sup>22,28,65</sup>.

Debe valorarse la presencia de calcificación<sup>1,14</sup> y hacer una búsqueda diligente de radiografías previas<sup>11,14</sup> para valorar la estabilidad o no del NPS.

### **1.6.3.- Tomografía computarizada torácica**

Debe incluir cortes finos con alta resolución espacial<sup>1,17</sup> en la zona del nódulo para valorar mejor las características del NPS, la existencia de otras lesiones en otros niveles y orientar en la elección del método de biopsia si procede. En nuestro centro no hay ninguna experiencia con la densitometría ni con la tomografía de emisión de positrones.

### **1.6.4.- Técnicas de biopsia**

La preferencia entre la punción transtorácica y la biopsia o la punción transbronquial depende de la experiencia y accesibilidad al procedimiento en cada centro. La rentabilidad de la punción transtorácica guiada mediante TC es mayor pero con más complicaciones<sup>17,130,138</sup> y, en muchos centros, requiere el ingreso del paciente. La broncofibroscopia ayuda, además, a la estadificación del carcinoma broncogénico<sup>138</sup>, no requiere ingreso y es segura<sup>156</sup>. Algunos grupos, por estas razones y un más fácil acceso, la prefieren inicialmente<sup>5,14,166</sup>.

### **1.6.5.- Valoración de videotoracoscopia-toracotomía**

Una parte de los NPS seguirán sin diagnóstico tras este estudio, con una mayor proporción de benignos respecto al

inicial, pues las técnicas de biopsia son más rentables en el diagnóstico de carcinoma. Un grupo de enfermos tendrá una probabilidad de malignidad muy baja, que no justifica los riesgos de la toracotomía o toracoscopia<sup>14,42</sup>. A los restantes pacientes, si cumplen criterios de operabilidad funcional, se les propone resección del NPS<sup>5,14</sup>.

### **1.7.- ESTIMACIÓN DE LA PROBABILIDAD DE MALIGNIDAD**

La estimación de la probabilidad de malignidad en un paciente con NPS, generalmente, se hace de una manera intuitiva o, a veces, de forma más reglada<sup>15</sup>, basándose en alguno de los modelos publicados para estimar dicha probabilidad. El análisis intuitivo de las características del NPS permite hacer una estimación para clasificarlo como benigno o maligno, incluso con independencia de la experiencia; en un trabajo publicado<sup>168</sup>, tres grupos de radiólogos de distinta experiencia evalúan 33 NPS (20 malignos) y clasifican correctamente el 70-80% de los casos; los resultados fueron independientes del nivel de experiencia aunque el grupo más experto tenía más seguridad en sus diagnósticos. En otro trabajo, la estimación del carácter benigno o maligno del NPS hecha por radiólogos con experiencia no superó a la estimada por un modelo matemático de cálculo de la probabilidad de malignidad del NPS<sup>169</sup>.

La estimación fiable de la probabilidad de malignidad del NPS permite compararla con las asociadas a otros procedimientos, tanto en su rentabilidad como en sus riesgos, y

aumenta la calidad de la información proporcionada al paciente permitiendo incorporar sus valores y actitudes en las decisiones<sup>7,11</sup>.

Esta estimación de la probabilidad basal de malignidad tiene una gran importancia en la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas en el NPS. Si los valores asignados son muy altos, o muy bajos, puede ser difícil que se modifiquen significativamente con las distintas pruebas diagnósticas, en ausencia de un diagnóstico específico o de la resección del nódulo.

La estimación de la probabilidad de malignidad del NPS supone también un instrumento para la valoración de nuevas pruebas diagnósticas, determinando en que medida aumentan y complementan la información ya disponible sobre el NPS, o en qué pacientes deben recomendarse.

## **1.8.- MODELOS PREDICTIVOS DE LA PROBABILIDAD DE MALIGNIDAD DEL NÓDULO PULMONAR SOLITARIO**

Hay varias aproximaciones para el cálculo de la probabilidad de malignidad del NPS.

### **1.8.1.- Modelo de Cummings**

Cummings<sup>12</sup> se basa en el teorema de Bayes o de las probabilidades condicionadas, utilizando las razones de probabilidad (RP) asociadas a cada variable predictiva. La RP es un cociente entre la proporción de pacientes con NPS maligno que presentan un valor de la variable y la proporción de los que

tienen ese mismo valor con NPS benigno. Si las variables son independientes entre sí, el Odds Ratio (OR) de malignidad es el producto de las razones de probabilidad de cada variable predictiva y el asociado a la prevalencia, y este Odds Ratio puede transformarse en probabilidad según la fórmula:

$$P = OR / (OR + 1)$$

Cummings<sup>12</sup>, a partir de datos de la literatura, calcula las razones de probabilidad asociadas a prevalencia (distingue entre indicación por examen de salud e indicación médica), diámetro del NPS, edad y hábito tabáquico (tabla II). No calcula las asociadas a otras características radiológicas, al considerar que no existen datos suficientes para ello; por este motivo también restringe su análisis a varones, sin neoplasia previa y asintomáticos. Obviamente es un desarrollo teórico, basado en datos de una serie de casos obtenida de la literatura y no contrastado ni validado. En una segunda parte de su artículo<sup>170</sup> incorpora estas probabilidades obtenidas con el modelo a la decisión clínica, en un modelo teórico de toma de decisiones en el NPS. En una serie de 52 pacientes (46 malignos), un grupo español<sup>171</sup> aplicó este modelo y construyó una curva de características operacionales (ROC); con un punto de corte en la probabilidad de malignidad de 0,42 (la de más información) la sensibilidad y especificidad fueron 0,75, y los valores predictivos positivo y negativo, 0,91 y 0,41, respectivamente.

### **1.8.2.- Modelo de Gurney**

Gurney<sup>39</sup> desarrolla este mismo concepto con idéntica aproximación teórica, incluyendo más características

radiológicas y clínicas: prevalencia, tamaño, edad, tabaquismo, definición de bordes y carácter esférico o lobulado, calcificación (incluida la detectada por densitometría), rango de crecimiento, localización, grosor de la pared en caso de cavitación, hemoptisis o evidencia de neoplasia previa. Obtiene los datos de la literatura y acepta e incluye los estimados mediante tomografía o TC, que pueden no ser equivalentes a los de la radiografía simple. Analiza una serie de criterios metodológicos en las distintas series para su inclusión, como son un número mínimo de 100 casos, el tamaño medio, la prevalencia de malignidad, las causas de exclusión, los sesgos de referencia, selección, diagnóstico y el sesgo de revisión radiológica en caso de no hacerse de forma ciega respecto al diagnóstico; sin embargo, no explicita los trabajos excluidos ni sus causas y admite para el cálculo trabajos con evidentes sesgos.

Las variables con mayor capacidad predictiva en este modelo son las variables radiológicas. En comparación con el cálculo de Cummings<sup>12</sup>, estima una mayor probabilidad de malignidad en nódulos de pequeño tamaño, y hay ligeras diferencias en las probabilidades asociadas a la edad. Para contrastar este modelo<sup>169</sup>, se confrontó la probabilidad de malignidad del nódulo estimada por radiólogos con experiencia, con la estimada por otros dos radiólogos que se basaron en el modelo bayesiano, en una serie de 66 pacientes con NPS. Ambos grupos estimaron la probabilidad de malignidad del nódulo, por un lado sólo con los datos medibles en la radiografía simple de tórax y, por otro, con todos los datos clínicos y radiológicos disponibles del paciente. Se demostró

que el modelo matemático clasificó mejor que los médicos en ambas situaciones: el área bajo la curva ROC, cuando se clasificó con el modelo, fue 0,81 y 0,89, en función de clasificar sólo con los datos de la radiografía torácica o con todos los registros del paciente, *versus* 0,65 y 0,74, cuando la estimación la hicieron los radiólogos sin ayuda del modelo. Este método asignó menos nódulos erróneamente al grupo de benignos. Los autores concluyeron que esta aproximación matemática puede ser útil.

En otra publicación posterior Gurney<sup>66</sup>, sobre una muestra de 315 pacientes con NPS (52% malignos), aplicó su modelo bayesiano y lo comparó con un modelo obtenido mediante sistemas matemáticos computarizados de inteligencia artificial (redes neurales). Obtuvo unas buenas curvas de calibración (ajuste entre probabilidades asignadas y observadas), similares entre los dos modelos aunque el modelo bayesiano sobrestimaba ligeramente la probabilidad de malignidad, y unas curvas ROC también similares: áreas bajo la curva de 0,894 y 0,871, siendo mejor en el modelo bayesiano. La capacidad discriminante (capacidad para distinguir entre las categorías finales) fue buena en ambos modelos pero mejor también en el bayesiano. El modelo de redes neurales tuvo 23 falsos positivos (NPS benignos a los que asignó probabilidad de malignidad mayor de 0,9) frente a los 21 del modelo bayesiano, y 18 falsos negativos (NPS malignos a los que el modelo asignó probabilidades menores de 0,1) *versus* sólo 6 (1,9%) del modelo bayesiano. Los falsos negativos del modelo bayesiano fueron casos, en cierto modo, extremos, pero no algunos de los falsos



negativos del modelo matemático de redes neurales, a los que el modelo bayesiano asignó probabilidades mayores; sin embargo, con el modelo de redes neurales no es posible conocer cómo se asignaba el valor a un determinado caso. Otra limitación del modelo basado en redes neurales es que está construido sobre la propia muestra, utilizando el 90% de los casos en su calibración; dado que el modelo “aprende” a diferenciar NPS malignos de benignos sobre los valores de las variables predictivas dadas, acaba ajustando un modelo para los casos concretos de la muestra de NPS, que puede no funcionar en nuevos casos<sup>66</sup>.

Las probabilidades que los modelos bayesianos asignan a los casos se concentran sobre todo en los valores más extremos (menores de 10% y mayores del 90%), lo que optimiza su capacidad discriminante o diferenciadora entre benignos y malignos<sup>66</sup>.

Otro análisis del modelo de Gurney se efectuó sobre una muestra de carcinomas ( $n = 22$ ) y tuberculomas ( $n = 9$ ) resecados quirúrgicamente y que se presentaron radiológicamente como NPS de hasta 50 mm de diámetro<sup>10</sup>. La precisión fue de 0,774. La probabilidad asignada por el modelo superó el 0,7 en 20 de los 22 carcinomas (91%), y fue inferior a 0,2 en 4 de los 9 tuberculomas.

En el Hospital Universitario 12 Octubre<sup>172</sup> se hizo un ensayo calculando las probabilidades que ambos modelos asignaban a una serie de nódulos pulmonares, observándose una modesta capacidad de clasificación, muy parecida entre ambos. El punto de corte de mayor rendimiento diagnóstico fue la

probabilidad de 0,5; en el modelo de Cummings se obtenía una sensibilidad de 0,87 y una especificidad de 0,70; en el modelo de Gurney la sensibilidad era de 0,87 y la especificidad de 0,68. Con las razones de probabilidad derivadas de nuestros propios datos<sup>172</sup>, las características operacionales fueron similares pero el punto de corte se situó en la probabilidad de 0,8.

### **1.8.3.- Otros modelos predictivos de la probabilidad de malignidad**

Edwards<sup>173,174</sup>, en dos trabajos, ambos sobre 100 pacientes sometidos a toracotomía (muchos de los pacientes estaban incluidos en las dos series), empleó un modelo bayesiano computarizado para clasificar preoperatoriamente la lesión pulmonar como benigna o maligna; el 85 y 82% de las lesiones fueron malignas. Usó 44 parámetros y estimó las razones de probabilidad asociadas a cada uno a partir de datos de la literatura, experiencia previa y estimaciones clínicas: obtuvo una sensibilidad de 0,96 y una especificidad de 0,87, clasificando correctamente el 95% de los nódulos; hubo dos falsos negativos y dos falsos positivos. De nuevo se demuestra que es posible una clasificación prequirúrgica con aceptable seguridad. Tiene la ventaja de que los casos objeto de clasificación no fueron usados para ajustar el modelo y la limitación de la alta prevalencia de malignidad, al ser todos programados para cirugía, lo que mejora la predicción.

Mediante análisis discriminante Salvatierra<sup>67</sup>, sobre una muestra de 100 NPS, encontró una frontera entre los malignos y los benignos y también, aunque más estrecha, entre las distintas

entidades; lo comprobó con otros 32 NPS, clasificando correctamente al 96% de ellos. Las variables más discriminantes fueron velocidad de eritrosedimentación, edad, localización lobar, factores de riesgo de hidatidosis, antecedente de neoplasia e hipersecreción mucosa. Entre otras limitaciones que señalaban los autores, la muestra estaba constituida por pacientes seleccionados para cirugía, la proporción de quistes hidatídicos fue alta y eran los nódulos de mayor tamaño, lo que influyó en que esta variable no fuera seleccionada como discriminante, el modelo fue construido sobre 30 variables y no se dio la regla clasificadora.

Dewan<sup>77</sup>, sobre una serie de 52 NPS (37 malignos) calculó las probabilidades asignadas por el modelo de Cummings y las razones de probabilidad asociadas a un resultado positivo de la PET (7,11) y a un resultado negativo (0,06); demostró que la PET, por sí misma, clasificó mejor que como lo hacían las probabilidades asignadas por el modelo bayesiano, aun introduciendo las razones de probabilidad asociadas al resultado de la PET.

#### **1.8.4.- Modelo multivariable para la predicción de la probabilidad de malignidad del nódulo pulmonar solitario**

Las limitaciones de los modelos bayesianos, al basarse en estadística univariable, son que no valoran la correlación y la interacción entre variables y asumen su independencia que puede ser dudosa, como, por ejemplo, la edad y los paquetes/año fumados o los años de exfumador<sup>175</sup>. Las razones de probabilidad se han obtenido de series quirúrgicas<sup>12</sup> (que no

incluyen NPS observados radiológicamente o los diagnosticados con biopsia), o valorando series radiológicas con datos obtenidos de la TC<sup>39</sup>, no siempre extrapolables a los de la radiografía simple torácica, tanto en lo que se refiere a las características radiológicas (densidad, calcificación y naturaleza de los bordes) como porque representan una población diferente.

Swensen<sup>16</sup> estudió las variables predictivas clínicas y radiológicas en una serie de 629 casos mediante un análisis multivariable, incluyendo las variables asociadas a malignidad en el análisis bivariable previo; ajustó el modelo sobre dos tercios de la muestra (419 casos) y seleccionó como variables predictivas independientes la edad, el antecedente de neoplasia previa (más de cinco años antes), el tabaquismo, el diámetro, el carácter espiculado de los bordes y la localización en lóbulos superiores. Cuando modelizó sobre la parte restante de la muestra hubo variaciones en algunos de los coeficientes (sobre todo el correspondiente a tabaquismo) y perdieron significación variables como la edad, la localización en lóbulos superiores y el cáncer previo. El modelo clasificó bien, tanto en la muestra de ajuste como en la de validación estadística (áreas bajo la curva ROC de 0,83 y 0,80 respectivamente), y también presentó en ambos grupos una buena calibración. Es interesante observar como, a pesar del cambio en los coeficientes entre las dos submuestras, mantuvo igual capacidad clasificadora (discriminación), como ocurría en los modelos bayesianos al aplicar razones de probabilidad ligeramente diferentes, siempre que mantuvieran el mismo sentido de la asociación.

El modelo de Swensen ha mantenido sólo seis variables fáciles de recoger, aunque las características radiológicas pueden ser obtenidas de la radiografía simple, de la tomografía o de la TC (no se decía explícitamente de cuál), no se afirmaba el carácter ciego de la recogida de estos datos ni se hizo un análisis interobservador de su medida. Otras limitaciones del estudio, junto al carácter retrospectivo, como la mayoría de las series, eran los posibles sesgos de selección de la muestra: se hizo en un centro de referencia, como lo sugiere el importante número de casos acumulado en dos años; se recogieron casos a partir de informes clínicos, radiológicos y de resecciones quirúrgicas; se incluyeron pacientes remitidos para la práctica de tomografía o TC, técnicas con las que se detectó el NPS. Podía haber sesgos de diagnóstico pues un 12% de los casos fueron de etiología indeterminada, aunque se hizo un análisis de sensibilidad adscribiendo los nódulos indeterminados a una y otra categoría diagnóstica sin que se apreciaran cambios en las variables predictivas. Hubo una altísima proporción de mujeres (casi el 50%), lo que contrasta con la mayoría de las otras series de la literatura. En relación con otros modelos, la probabilidad que este modelo asigna parece menor, pues con un punto de corte en 0,40 la sensibilidad es 0,51 y la especificidad es ya de 0,90. En cualquier caso, supone un avance metodológico respecto a los modelos anteriores al aplicar estadística multivariable, al ajustarlo con datos propios y al validarlo estadísticamente en una submuestra no empleada en el ajuste.

### 1.8.5.- Análisis de decisión clínica

Algunos análisis de decisión clínica, sobre bases teóricas, se han aplicado al estudio y tratamiento del NPS<sup>1,170,176,177</sup>. En general, se proponen tres opciones iniciales: observación y actuación en caso de crecimiento; biopsia mediante broncofibroscopia o punción transtorácica (seguida del manejo oportuno en función del resultado); y resección inmediata del nódulo<sup>170,176</sup>. En el extremo de cada una de las opciones han de colocarse utilidades, que dependen de la probabilidad y de los valores que se otorguen a ese resultado; en estos modelos se ha usado expectativa de vida<sup>170</sup> o expectativa de vida ajustada por morbilidad<sup>176</sup>, y el coste económico y coste-efectividad<sup>178</sup>. Estos análisis muestran cómo las diferentes estrategias no difieren mucho entre ellas<sup>170</sup>; la máxima utilidad es variable en función de los valores asignados a la morbimortalidad quirúrgica y de las biopsias, la sensibilidad del método de biopsia, la tasa de resecabilidad y supervivencia<sup>176</sup>, y el deterioro pronóstico asociado a la observación de una lesión maligna<sup>170</sup>. Pero además, el parámetro con mayor importancia al estimar la utilidad es, precisamente, la probabilidad de malignidad del NPS en ese paciente concreto. Probabilidades bajas favorecen la observación y las muy altas la cirugía, con las técnicas de biopsia como mejor opción para las intermedias<sup>170,176</sup>. El punto de corte depende de los valores asignados a las otras variables: para probabilidades menores de 0,03-0,10 es mejor la observación; si son mayores de 0,60-0,80 es mejor la cirugía sin demora; en las probabilidades intermedias la mejor opción es la biopsia o la PET<sup>15,54,77,170,177,179</sup>. Los márgenes relativamente

estrechos entre las diferentes opciones permiten incorporar en la decisión otros valores, como la experiencia local y acceso a las distintas opciones, y los valores del paciente<sup>1,7,83,170</sup>, como se hace en un análisis de coste-efectividad<sup>178</sup>. Las opciones de biopsia y toracotomía inmediata son razonables para todos los niveles de probabilidad de carcinoma, mientras que la observación, en estos análisis teóricos<sup>54,179</sup>, sólo sería adecuada con probabilidades de malignidad de hasta 0,25. La decisión es más segura y explícita si se conoce mejor la probabilidad de malignidad, introduciendo variables como la TC y sus técnicas<sup>179</sup>, o la PET<sup>15,77,177</sup>.

También se ha desarrollado un modelo teórico sobre el coste del diagnóstico según varias estrategias, encontrando los autores que la cirugía directa fue lo menos costoso<sup>180</sup>. En este estudio se penalizaban las técnicas de biopsia, ya que cuando aportaron el diagnóstico de carcinoma, se sumó al coste de estas técnicas el coste de la terapéutica, y cuando fueron negativas, el de la toracotomía diagnóstica. Otro modelo tuvo en cuenta las opiniones y preferencias del paciente<sup>178</sup>, que podían hacer variar los resultados.

### **1.9.- JUSTIFICACIÓN DEL MÉTODO**

Para la creación de modelos probabilísticos a partir de variables clínicas cuantitativas, cualitativas o mixtas hay diversos métodos. El método de Bayes no es el mejor al requerir independencia entre las variables predictivas y no tener en cuenta la interacción ni la confusión que puede haber entre las variables. El análisis multivariable permite conocer la asociación

de cada una de las variables predictivas con la variable resultado en el contexto de las restantes, y su peso específico o contribución en la explicación de la variable dependiente. Permite valorar potenciales efectos de confusión entre las variables predictivas y estimar la capacidad explicativa y clasificadora del modelo<sup>181,182</sup>. Cuando la variable dependiente es dicotómica, como ocurre con el carácter maligno o benigno del nódulo, el modelo más conveniente es el de regresión logística<sup>181,182</sup>.

#### **1.10.- JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS**

La importancia del cálculo fiable de la probabilidad de malignidad del nódulo pulmonar ya ha sido señalada. Es importante en la decisión de la resección diagnóstica del NPS, cuando el estudio previo ha sido negativo. El estudio del NPS es más rentable para el diagnóstico de malignidad que para el de benignidad, para cuyo diagnóstico fidedigno, en muchos casos, se requiere la resección quirúrgica; esta comprobación quirúrgica puede obviarse, en favor de otras estrategias, precisamente si se estima una baja probabilidad de neoplasia. Conocer la probabilidad de malignidad basal del nódulo en la primera valoración del paciente permite elegir la estrategia diagnóstica adecuada, buscando pruebas diagnósticas en función de sus valores predictivos positivos o negativos, según el caso. Mejora la información al paciente y sitúa mejor las nuevas técnicas de diagnóstico en el contexto clínico más adecuado.

La estimación de la probabilidad de malignidad es factible. Hay diferencias entre los NPS malignos y benignos y se



han obtenido modelos probabilísticos de clasificación, aunque sean mejorables. Puede hipotetizarse que es factible obtener un instrumento de clasificación utilizando variables sencillas, asequibles en la primera entrevista y exploración radiológica, mediante un modelo matemático multivariable. Los datos han de obtenerse de pacientes evaluados en un ámbito clínico por vez primera y no de pacientes remitidos para resección quirúrgica, punción transtorácica o broncofibroscopia, ni de nódulos hallados en la tomografía computarizada. Este modelo hay que validarlo estadísticamente e, idealmente, de forma prospectiva.

---

## **OBJETIVOS**

## **2.- OBJETIVOS**

### **2.1.- OBJETIVO ESTRATÉGICO**

Formular una regla de clasificación clínica del nódulo pulmonar solitario que discrimine entre malignidad y benignidad, elaborada a partir de las características clínicas y radiológicas obtenidas en el momento de la primera consulta en un servicio de atención especializada neumológica.

### **2.2.- OBJETIVOS TÁCTICOS**

2.2.1.- Descripción de la población seleccionada con NPS; análisis univariable de las principales variables clínicas y radiológicas registradas.

2.2.2.- Análisis bivariable de cada variable predictiva con la dependiente, categoría diagnóstica (malignidad/benignidad del NPS). Estudio de interacción, confusión y colinealidad entre las variables que se demuestren asociadas a la categoría diagnóstica.

2.2.3.- Análisis multivariable con técnica de regresión logística y formulación de un modelo predictivo sobre la probabilidad de malignidad del NPS basado en sus características clínicas y radiológicas. Conocer el peso o impacto de cada una de las variables en el modelo. El modelo se ajustará en un subconjunto aleatorio formado por el 65% del total de la muestra y se incluirán las variables que en el análisis

bivariable muestren asociación con la variable dependiente (categoría diagnóstica). El modelo ideal será aquel que mantenga una alta capacidad predictiva con el menor número de variables, y con mayor sencillez y contenido clínico de las mismas.

2.2.4.- Evaluación de la capacidad de clasificación del modelo sobre una parte aleatoria de la muestra no empleada en la obtención del mismo, con objeto de su validación estadística. En caso de que esta validación sea satisfactoria, se ajustará un modelo sobre el total de los efectivos muestrales.

2.2.5.- Ajuste de un modelo logístico sobre la población de nódulos de hasta 30 mm y evaluación de su capacidad clasificadora en esta situación.

---

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **3.- MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **3.1.- DEFINICIÓN DE NÓDULO PULMONAR SOLITARIO**

Se ha definido NPS como toda opacidad radiológica visible en la radiografía simple de tórax, intrapulmonar, única, circunscrita, menor o igual de 60 mm, persistente al menos durante 15 días y de etiología incierta en el momento de su presentación.

#### **3.2.- DISEÑO**

Estudio transversal de todos los casos valorados en el Servicio de Neumología del Hospital Universitario 12 de Octubre (H12O) durante el periodo de estudio.

#### **3.3.- PERIODO DE ESTUDIO**

*Desde enero de 1974 hasta junio de 1994.*

#### **3.4.- ÁMBITO**

Servicio de Neumología del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. Este hospital atiende una población aproximada de 700.000 habitantes y el área geográfica que cubre es la zona sur de Madrid. El H12O es un hospital universitario de tercer nivel que atiende directamente a la población de su Área de Salud correspondiente y es hospital de referencia para otras áreas geográficas españolas. Los pacientes atendidos en el Servicio de Neumología lo son a requerimiento de otro médico, bien sea de atención primaria, de atención especializada, de los servicios de urgencias o de otras

especialidades. Durante el periodo de estudio el Area de Salud se ha modificado en algunas ocasiones<sup>183</sup>; aunque ha mantenido un número similar de habitantes, ha ido cambiando la pirámide de edad pasando a ser una población más envejecida que la inicial. La organización asistencial neumológica se ha ido modificando con la incorporación paulatina, a partir de 1986, de los Facultativos Especialistas de Neumología de Área en el seno del Servicio. La población atendida por este Servicio la forman personas adultas, mayores de 14 años.

### **3.5.- POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Los pacientes con nódulo pulmonar de naturaleza incierta atendidos en un hospital polivalente como el H120, representarían pacientes con NPS con prevalencia de malignidad próxima al 50%<sup>48</sup> y subsidiarios de estudios más avanzados.

La proporción de NPS malignos aumenta según el nivel en que se estudian o valoran los pacientes. Es menor en los exámenes poblacionales en salud<sup>11</sup> o en los valorados en atención primaria. Aumenta entre los pacientes que acceden a una consulta especializada o a un hospital como el nuestro, y es mayor aún en poblaciones de pacientes en que se practica TC, punción, biopsia o resección.

Nuestra área geográfica es amplia y puede ser representativa de la población general en términos de edad, sexo, comorbilidad y otras características. No hay ninguna industria ni actividad o fuente reconocida de exposición masiva a ningún factor considerado de riesgo en la incidencia o etiología del nódulo.

### **3.6.- POBLACIÓN DE MUESTREO**

La misma que la población de estudio.

### **3.7.- MUESTRA**

Es una muestra de oportunidad, no aleatoria, constituida por todos los pacientes valorados en el Servicio de Neumología durante el periodo de estudio.

### **3.8.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Se han incluido todos los pacientes con NPS valorados en el Servicio de Neumología del H12O, tanto en la sala de hospitalización como en la consulta externa. La incorporación al estudio se ha hecho de forma retrospectiva a partir de la revisión de los informes clínicos. La producción de informes clínicos es sistemática para todos los pacientes evaluados por vez primera, y ha sido verificada en sucesivas auditorías externas al Servicio. Se revisaron los archivos del Servicio, en los que cuentan más de 40.000 informes clínicos emitidos entre enero de 1974 y diciembre de 1994, para seleccionar aquellos que cumplían una de las condiciones siguientes:

A) Diagnóstico de NPS

B) Descripción radiológica que haga referencia a cualquier elemento de la definición del NPS, independientemente del término concreto empleado.

Tras su identificación inicial, se realizó un análisis de la documentación clínica y radiológica original, comprobando si se cumplía la definición de NPS.



### **3.9.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1.- Casos en que no pudo recuperarse la historia o en los que no estuvo disponible para su análisis una radiografía torácica, al menos en proyección posteroanterior.

2.- Casos con imágenes radiológicas que no cumplían la definición de nódulo pulmonar solitario. Pseudonódulos o imágenes extraparenquimatosas, cuando así fue establecido en cualquier momento durante la evaluación.

3.- Nódulos con diagnóstico ya conocido en el momento de la primera evaluación (diagnóstico alcanzado en otro centro y remitido para estadificación o tratamiento) o remitidos a nuestro Servicio exclusivamente para la práctica de una prueba diagnóstica (broncofibroscopia o punción transtorácica).

4.- Presencia de calcificación evidente de tipo "benigno" en la radiografía de tórax, entendiendo como tal cuando el nódulo presentaba calcificación total, difusa, central o laminar.

5.- NPS sin diagnóstico final, que no han podido clasificarse como malignos o benignos.

6.- Pacientes con antecedentes de malignidad previa o sincrónica al hallazgo del nódulo.

### **3.10.- PRINCIPALES VARIABLES: DEFINICIÓN Y MEDIDA**

**3.10.1.- Tipo de indicación de la radiografía torácica:** indicación médica, independientemente del problema clínico en cuestión, o indicación en un examen de salud.

**3.10.2.- Edad:** en años en el momento del diagnóstico. Se ha analizado en escalas dimensional y ordinal.

**3.10.3.- Sexo:** varón o mujer.

**3.10.4.- Antecedente de tabaquismo:** fumador, si mantenía el hábito tabáquico en el momento de la evaluación o en el año precedente; exfumador, si reconocía no fumar, al menos, desde un año antes; no fumador, si no había fumado nunca. En los cálculos estadísticos se ha agregado, también, esta variable en tabaquismo sí (fumadores y exfumadores) o tabaquismo no, y se ha clasificado en estratos en función de los paquetes/año fumados.

Número de cigarrillos al día: expresado numéricamente.

Duración del hábito tabáquico: en años.

Tiempo sin fumar: en años.

Número de paquetes/año: obtenido al multiplicar el número de paquetes al día por el número de años de tabaquismo activo. En los casos en que en la anamnesis no se especificaba la duración del hábito tabáquico, se asumió la edad de inicio del mismo en los 18 años, al ser ésta la mediana de su distribución entre los pacientes en que se dispuso de este dato.

**3.10.5.- Antecedentes laborales:** específicamente la existencia de exposición a asbesto u otros agentes cancerígenos, sílice, carbón, radiación previa o contacto profesional de riesgo de tuberculosis.

**3.10.6.- Enfermedades previas o sincrónicas:** comorbilidad previa o sincrónica y, específicamente, la existencia de neoplasia, tuberculosis, inmunodepresión, quiste hidatídico o criterios clínicos de bronquitis crónica.

**3.10.7.- Clínica atribuible al nódulo:** síntomas o signos respiratorios y sistémicos que motivaron la práctica de la radiografía y que no se explican por otras razones clínicas o de comorbilidad. Se registró el carácter asintomático o la presencia de tos, expectoración, hemoptisis, dolor pleurítico ipsilateral, fiebre o clínica constitucional (adelgazamiento reconocido por el paciente).

**3.10.8.- Diámetro del nódulo:** diámetro máximo del NPS, medido en milímetros, en cualquiera de las dos proyecciones, anteroposterior o lateral. El diámetro se ha analiza en las escalas dimensional y ordinal.

**3.10.9.- Localización del nódulo:** lóbulo pulmonar sobre el que asienta, según datos radiológicos o quirúrgicos. Se ha analizado, también, la localización superior (lóbulos superiores y lóbulo medio) *versus* inferior (lóbulos inferiores), e izquierda *versus* derecha.

**3.10.10.- Definición de los bordes:** buena o mala definición de los bordes, considerados en, al menos, dos tercios de su circunferencia visible, en cualquiera de las dos proyecciones de la radiografía simple torácica.

**3.10.11.- Carácter esférico o no esférico:** el nódulo se ha considerado esférico cuando los diámetros fueron similares en cualquiera de los distintos ángulos de medida, y no esférico en caso contrario (ovales, lobulados, umbilicados, etc.).

**3.10.12.- Presencia de calcio y tipo de calcificación:** presencia, o no, de calcificación visible en la radiografía simple torácica en cualquiera de las dos proyecciones, y tipo de calcificación.

**3.10.13.- Cavitación:** presencia o ausencia de cavitación en la radiografía simple.

**3.10.14.- Existencia de otras lesiones:** lesiones pleurales o parenquimatosas, que no comprometían la definición del nódulo como imagen única.

### **3.11.- OTRAS INFORMACIONES UTILIZADAS PARA DEFINIR O CALIFICAR EL NÓDULO PULMONAR**

**3.11.1.- Otras imágenes radiológicas:** planos tomográficos, TC, arteriografías y otras. Se registró la detección de nuevos nódulos o de otras imágenes pleuroparenquimatosas, la presencia de adenopatías no sospechadas en la radiografía simple, y la existencia de calcificación y el tipo de la misma. Esta información se obtuvo mediante el examen de las imágenes cuando estaban disponibles, o del informe radiológico cuando no fue así.

**3.11.2.- Prueba de la tuberculina (Mantoux):** considerando positivo una induración igual o mayor de 10 mm, dado que éste fue el valor de corte usado clínicamente durante la mayor parte del periodo de estudio.

**3.11.3.- Microbiología:** baciloscopias y cultivos en medio de Löwenstein de esputo o de otras muestras respiratorias obtenidas mediante broncofibroscopia, punción o toracotomía.

**3.11.4.- Resultados de broncofibroscopia:** presencia de lesión endobronquial, citología del aspirado y del cepillado dirigido y resultado histológico de la biopsia transbronquial.

**3.11.5.- Resultado citológico de la punción-aspiración transtorácica:** realizada siempre con aguja fina y control mediante TC.

**3.11.6.- Resultados de la toracotomía diagnóstica:** resultados histológicos y microbiológicos procedentes del estudio del nódulo resecado, generalmente mediante toracotomía diagnóstica.

**3.11.7.- Observación:** se registró el periodo máximo de observación radiológica que se dispuso para establecer el crecimiento o la estabilidad de la lesión, bien fuera a partir de radiografías previas o mediante la observación radiológica durante el seguimiento del paciente.

### **3.12.- CATEGORÍA DIAGNÓSTICA DE ADSCRIPCIÓN DEL NÓDULO PULMONAR SOLITARIO**

**3.12.1.- Nódulo pulmonar maligno:** se consideró así, cuando hubo evidencia citohistológica de malignidad o cuando se documentó crecimiento y existía otro foco neoplásico, metastatizante o metastásico, confirmado citohistológicamente.

**3.12.2.- Nódulo pulmonar benigno:** se categorizaron de esta forma aquellos nódulos en que se demostró su etiología benigna por cualquier procedimiento, siempre que la evolución observada fuera compatible. También se calificaron así los NPS en que se documentó estabilidad radiológica de al menos 24 meses y aquellos en que se demostró calcificación de tipo benigno en la radiografía simple, tomografía convencional o TC.

**3.12.3.- Nódulo pulmonar de causa desconocida:** aquellos que no entran dentro de los supuestos previos.

### **3.13.- PROCEDIMIENTO DE ADQUISICIÓN DE DATOS**

Se han analizado los informes emitidos en el Servicio de Neumología del H12O durante el periodo de estudio y hasta 6 meses posteriores a él, con objeto de identificar todos los posibles casos tal y como antes se han definido.

Se ha evaluado la historia clínica de los casos identificados, revisándose en primer lugar la radiografía torácica en proyecciones anteroposterior y lateral de la fecha más próxima a la primera evaluación, y sin conocimiento del resto de

datos de la historia clínica ni del diagnóstico final alcanzado.

Se valoró, primero, si cumplía la definición radiológica de NPS y, en este caso, se registraron las variables radiológicas ya mencionadas sobre la radiografía simple. Luego, se analizó el resto de los registros radiológicos disponibles. Tras ello, se completó la recogida de información con los registros clínicos, endoscópicos, quirúrgicos, microbiológicos e histológicos, y cualquier otro dato que permitiera la calificación final del nódulo. Se registró, asimismo, el tiempo de observación radiológica total, como suma de la observación previa a la primera valoración en nuestro Servicio, "observación retrospectiva", y la habida desde ese momento hasta el último registro radiológico u "observación prospectiva", tanto si fue indicada expresamente para el seguimiento del nódulo como si ocurrió por otras circunstancias. En los casos de diagnóstico desconocido de acuerdo con las definiciones previas, se contactó con los pacientes o sus familias telefónicamente o mediante carta, solicitando información respecto a su evolución, con objeto de poder categorizar el nódulo.

### **3.14.- TÉCNICAS ESTADÍSTICAS**

En los cálculos estadísticos se ha aceptado un nivel de significación de 0,05 y, cuando procedía, se han calculado los intervalos de confianza al 95%. Los análisis se efectuaron con el número total de decimales que permite la definición del programa pero en los resultados se ha redondeado a 1, salvo que el interés clínico o el rango de las cifras requirieran más. Toda significación de la p menor de 0,0001 se ha redondeado a

esta cifra al considerar mayor precisión irrelevante y desproporcionada a la solidez de los datos. El análisis multivariable se ha realizado sobre un subconjunto aleatorio del 65% de la muestra. El modelo algebraico formulado se ha validado estadísticamente en el 35% restante. Se empleó el programa estadístico SAS® (SAS Institute Inc. SAS Circle. Box 800. Cary NC 27512-8000)

### **3.15.- REGLA DE PREDICCIÓN CLÍNICA SOBRE UN MODELO MULTIVARIABLE**

La presente tesis pretende producir una regla de predicción clínica sobre la naturaleza benigna o maligna del nódulo pulmonar solitario (NPS) mediante la construcción de un modelo multivariable de regresión logística. Se espera del modelo que identifique las variables predictivas que mantengan de forma independiente su efecto o impacto sobre la variable categoría diagnóstica (malignidad/benignidad) y que incorpore influencias intervariables como la confusión o mezcla del efecto y la interacción o modificación del efecto<sup>182,184-187</sup>.

Los modelos multivariantes de regresión son herramientas muy útiles para hacer predicciones. Sin embargo, una aplicación acrítica de las técnicas de modelización puede resultar en modelos que ajusten pobremente a los datos disponibles o, más frecuentemente, que predigan resultados de forma inexacta al aplicarlos sobre nuevos pacientes<sup>182,186</sup>. Por ello, es preciso crear índices que reflejen con exactitud las estructuras y tendencias latentes en los datos del estudio y que, a la vez, continúen siendo válidos cuando se apliquen en diferentes



circunstancias clínicas.

Un problema importante y frecuente en los modelos multivariantes, que a menudo se obtienen a partir de muestras relativamente pequeñas, es la sobreparametrización, esto es, el ajuste a los datos disponibles utilizando “demasiadas” variables predictivas. Al sobreajustar, se fuerza al modelo a que se adapte, no sólo a las tendencias de los datos, que es su objetivo, sino también a las peculiaridades e idiosincrasias de los datos sobre los que se construye, lo que limita su capacidad de generalización, su capacidad predictiva más allá de los propios datos. Además, un número excesivo de variables predictivas estratificará en exceso la base de datos haciendo que los estimadores sean numéricamente inestables<sup>185-187</sup>.

El objetivo de cualquier estrategia de modelización es seleccionar aquellas variables pronósticas que resulten en un mejor modelo predictivo dentro del contexto científico del problema. No se puede sustituir el enjuiciamiento científico del problema por el dictado de unas pruebas estadísticas. Ambas aproximaciones deben complementarse. El modelo debe tener el menor número de variables que expliquen bien los datos disponibles, debe contener las variables consideradas clínica y biológicamente importantes y debe albergar un análisis sobre las influencias mutuas de las variables predictivas<sup>182,185-187</sup>. El análisis bivariable y estratificado es un componente muy importante del estudio epidemiológico y estadístico porque, además de permitir familiarizarse con la distribución de los valores de las variables de estudio y con las estructuras y tendencias latentes en los datos, permite identificar y controlar

sesgos de confusión y describir modificaciones del efecto.

La **confusión** (mezcla de efectos, distorsión del efecto) de una determinada variable de exposición predictiva (VP) sobre la variable resultado (VR), categoría diagnóstica, ocurre cuando existen diferencias en el riesgo entre expuestos y no expuestos que no son debidas únicamente a la exposición a VP sino también a otra variable que se llama variable de confusión (VC). La medida de la fuerza de la asociación entre VP y VR (Odds Ratio) es distinta según se incorpore, o no, VC al análisis<sup>184,185</sup>. Para que una variable pueda ser considerada como VC se precisa que sea un factor de riesgo para VR entre los individuos VP negativos, que esté asociada a VP ( $OR \neq 1$ ) y que no sea un elemento causal intermedio entre VP y VR. La presencia de VC en el sistema VP-VR puede poner de manifiesto sobreestimaciones o infraestimaciones del efecto real de VP sobre VR. En consecuencia la confusión es un sesgo (error sistemático) que puede invalidar los resultados y que hay que prevenir, diagnosticar y, si es posible, tratar<sup>184,185</sup>.

La **interacción** se refiere a la modificación del impacto (efecto, Odds Ratio) de VP sobre VR, que podría ocurrir en distintos niveles de otra variable, la variable de interacción (VI)<sup>184,185</sup>. El efecto de VP sobre VR no es el mismo para todos los niveles de VI por lo que la interacción se llama también heterogeneidad del efecto. La interacción es una propiedad del efecto en estudio que se debe conocer, pero no es un sesgo.

La **colinealidad** (y multicolinealidad cuando se refiere a múltiples variables) expresa el grado de correlación entre variables predictivas que entran dentro del modelo logístico,

muchas veces inevitable al haber variables que miden fenómenos similares o relacionados<sup>181</sup>. La existencia de multicolinealidad no impide obtener una ecuación de regresión ni invalida los resultados de un modelo logístico, pero sí puede cambiar la utilidad del mismo, pues genera inestabilidad, que se traduce en un error estándar grande de los coeficientes, y en que un pequeño cambio en los datos genere un cambio importante en la estimación o pronóstico<sup>181,185,186</sup>. La multicolinealidad puede estudiarse de varias formas. Hemos empleado el análisis de componentes principales, construyendo una matriz de correlación de las variables predictivas sin incluir la variable dependiente. Un elevado autovalor de una o varias VP (los valores propios o autovalores corresponden a la proporción de la varianza explicada) sugiere multicolinealidad, pues implica que aglutina información de varias variables predictivas. Se ha aceptado colinealidad si la relación del autovalor de alguna de las variables con el de la primera<sup>181</sup> es mayor de 30. Cuando se detectó colinealidad, se analizaron los coeficientes asignados por el modelo a cada VP y sus intervalos de confianza con, y sin, la variable sospechosa de colinealidad, midiendo así la inestabilidad producida.

Los algoritmos que utilizan los programas estadísticos habituales para la selección de variables se basan en test estadísticos que no son apropiados para la evaluación de potenciales efectos de confusión. Por ello, en este análisis optamos por una estrategia de reducción pautada de variables, a partir de un modelo máximo que contenía todos los efectos principales y las variables de interacción, decididas *a priori*

sobre criterios biológicos y estadísticos, y según las evidencias científicas disponibles<sup>185-189</sup>.

El objetivo de nuestro modelo logístico ha sido conseguir, a partir de los datos del estudio, una regla de predicción válida y generalizable a una diversidad de situaciones clínicas, no idénticas a las que generaron la regla de predicción. Para ello se han seguido los siguientes pasos:

1.- Diseño *a priori* del plan básico a seguir para seleccionar las variables, prestando especial atención a la confusión, interacción y sobreparametrización<sup>185-189</sup>.

2.- Evaluación de la capacidad predictiva “interna” del modelo, de su ajuste a los datos de la serie en términos de calibración y discriminación<sup>16,181,190</sup>. La **calibración** es una medida de la desviación existente entre los resultados previstos por el modelo y los observados en los datos. La **discriminación** es la capacidad del modelo para identificar correctamente entre dos individuos, quien tiene y quien no tiene el evento que se trata de predecir, es decir, malignidad del NPS.

3.- Evaluación de la capacidad predictiva “externa” del modelo. Una regla de predicción tiene más capacidad para predecir el “pasado” del conjunto de pacientes que la han creado que el “futuro” del conjunto de pacientes a quienes se quiere aplicar<sup>188</sup>. Por ello es conveniente hacer una estimación estadística del “sobreoptimismo” de la capacidad predictiva del modelo<sup>191</sup> mediante su validación estadística, que es también una validación interna pues se utiliza para ella los datos disponibles de la propia serie. La auténtica validación externa del modelo sólo puede hacerse con una cohorte de pacientes

distinta a aquella sobre la que se generó el modelo. La validación estadística del modelo, que eventualmente se puede completar con la aplicación de un factor de corrección de la predicción a los eventos externos estudiados, se puede realizar con tres técnicas diferentes: la partición simple de la base de datos en estudio<sup>188</sup>, la partición repetida (validación cruzada) y el “bootstrapping” (auto-arranque, auto-alimentación)<sup>189,192</sup>. Hemos empleado la partición simple.

### **3.16.-ESTRATEGIA DE MODELIZACIÓN**

La estrategia de modelización comienza con un listado de las potenciales variables predictivas de acuerdo con los datos científicos disponibles y con razonamientos biológicos y clínicos explícitos<sup>182,185-189</sup>. La modelización se ha realizado en tres pasos sucesivos: análisis univariable, bivariable y multivariable.

#### **3.16.1.- Análisis univariable**

Tiene por objeto describir, en suficiente detalle, la distribución de las variables en la base de datos del estudio, para permitir enjuiciar cuán diferente es el problema clínico de un paciente respecto a la naturaleza de los datos y al ámbito clínico en que se produjo la regla de predicción. Sirve, también, para identificar errores de edición de la base de datos (inconsistencias y valores inverosímiles). Se han usado técnicas de distribución de frecuencia (proporciones), análisis de rangos, percentiles, índices de tendencia central (media y mediana) e índices de dispersión (desviación estándar y varianza)<sup>193</sup>.

### 3.16.2.- Análisis bivariable y estratificado

Este análisis está orientado al conocimiento de las estructuras y tendencias latentes en los datos, a la valoración de la capacidad de las variables independientes (variables predictivas) para hacer estimaciones sobre la variable predicha (categoría diagnóstica del NPS), a la determinación de tendencias y a la comprobación de la linealidad en las variables cuantitativas, cuyo conocimiento previo es un requisito importante en los modelos de regresión. Además, se han explorado potenciales efectos de confusión y de interacción.

**3.16.2.1.- Variables categóricas y ordinales:** se han elaborado tablas de contingencia o cruzadas entre estas variables y la variable dependiente (categoría diagnóstica del NPS). Una variable, para ser predictiva, debe explicar la distribución de la categoría diagnóstica (malignidad del NPS) mejor que la distribución o probabilidad basal, es decir, la prevalencia de malignidad en los datos en estudio (0,44 en nuestra serie). La capacidad de predicción en una tabla de contingencia está representada por las discrepancias entre los valores observados y los esperados (según los valores marginales de la tabla) para cada una de las celdas, y se miden mediante índices de varianza, de error y de congruencia. Para estimar la reducción proporcional de la varianza hemos usado  $\Phi^2$  (*phi* cuadrado) y para estimar la reducción proporcional del error de clasificación, el índice  $\lambda$  (lambda)<sup>186,194</sup>. Se ha medido la fuerza de la asociación, o magnitud del efecto, entre la variable independiente y la dependiente (Odds Ratio y sus

intervalos de confianza)<sup>193,194</sup>. En las variables ordinales se ha estudiado la tendencia, observando el incremento o decremento en la proporción de NPS malignos correspondiente a cada una de las sucesivas categorías en que se estratifica la variable predictiva, tanto los gradientes intercategoría como el gradiente total entre las proporciones menor y mayor<sup>184</sup>. Hemos considerado que dos categorías adyacentes no son distintas si el incremento o decremento es menor del 10%, y que la estratificación no tiene sentido<sup>186</sup> si el gradiente total es menor que el número de categorías multiplicado por 10. El gradiente promedio es el valor de la pendiente en un modelo de regresión simple de la variable dependiente sobre la variable ordinal en estudio. Para valorar la linealidad del incremento o decremento entre estratos se ha empleado un  $\chi^2_L$  de tendencia lineal<sup>186</sup>:

$$\chi^2_L = nr^2 \quad (1 \text{ grado de libertad})$$

donde  $n$  representa el tamaño muestral y  $r^2$  el cuadrado de la pendiente de la regresión simple.

Se han efectuado análisis estratificados para explorar posibles efectos de confusión e interacción. Se considera que la asociación VP-VR está potencialmente confundida por VC si el OR entre las primeras variables es “significativamente” distinto del OR ponderado o *promedio* de Mantel-Haenszel<sup>184,185</sup> en el análisis estratificado por la variable de confusión. Hemos considerado “significativa” una modificación del OR mayor del 20%. Se ha considerado que las variables VP y VI interaccionan cuando el OR para los distintos niveles de VI es heterogéneo, tanto en términos estadísticos (test de homogeneidad de Bartlett) como en términos clínicos o biológicos<sup>184,185</sup>.

**3.16.2.2.- Variables continuas (edad y diámetro):** se ha contrastado en ellas la asunción de linealidad en el *logit* (función logística)<sup>188</sup>. Para ello se ha efectuado un modelo logístico haciendo regresar la variable dependiente (categoría diagnóstica) sobre la variable independiente en estudio (edad o diámetro), expandiéndola con el término  $x(\ln x)$ . Un término  $x(\ln x)$  estadísticamente significativo indicaría que la variable no es lineal sobre el *logit*. El estudio se ha completado agrupando las observaciones en siete categorías numéricamente homogéneas y construyendo una tabla de 7 filas por 2 columnas (valores de la categoría diagnóstica). Se ha tomado la primera fila como referencia (Odds Ratio = 1) y se han calculado los sucesivos Odds Ratio para las siguiente seis filas. Se ha construido la gráfica que relaciona la mediana del valor de la variable continua en cada estrato con el logaritmo del Odds Ratio correspondiente. El despliegue de la línea informa si hay desviación respecto a la línea recta y el tipo de desviación en su caso, que puede hacer preciso expandir el término lineal constituido por la variable numérica ( $x$ ) con uno cuadrático ( $x^2$ ), cúbico ( $x^3$ ) o logarítmico ( $x[\ln x]$ ), entre otros posibles<sup>188</sup>.

Las diferencias de medias se han comparado mediante la *t* de Student.

### 3.16.3.- Análisis multivariable

Una vez completado el análisis bivariable y estratificado, se ha seleccionado para el análisis multivariable todas las variables de importancia biológica o clínica reconocidas explícitamente en la literatura científica, o que en el análisis



bivariable se hayan asociado a la categoría diagnóstica con un valor de  $p$  menor de 0,25. Se ha escogido este amplio margen porque una de las limitaciones del análisis bivariable es que ignora la posibilidad de que una variable débilmente asociada a la variable resultado (malignidad o benignidad del NPS) puede estar fuertemente asociada a ella en el contexto de un conjunto de variables<sup>186,187,189</sup>. Las variables dicotómicas han sido valoradas como 0 (no) y 1 (sí), en el sentido de su asociación a malignidad, y las variables estratificadas proporcionales se han denominado de forma progresiva, empezando por el dígito 1.

El número de variables a introducir debe sopesarse cuidadosamente según el tamaño muestral y el número de eventos (NPS malignos)<sup>185-187,189</sup>. Para aumentar la exactitud del modelo (estabilidad numérica y capacidad de generalización) se estima que el número de variables<sup>189</sup>, incluidos términos de interacción y términos no lineales, no debería ser superior al número de eventos dividido por 10. Si el número de variables fuera mucho mayor (eventos/variables menor de 7) habría que utilizar algún método de reducción de variables como el análisis de “clusters” o de componentes principales<sup>189,190</sup>.

Con las variables seleccionadas, se ha construido una serie de modelos logísticos univariados en que se valora la significación de cada una de ellas, seguido del primer modelo multivariable completo, que incluye, además, términos no lineales y términos de interacción, evaluando la importancia de cada variable dentro de él. Las variables y términos que no contribuyen al modelo (no tienen significación estadística) y que no se comportan como variables de confusión fueron eliminadas,

produciéndose un segundo modelo sin ellas<sup>185-190</sup>. Cada modelo se compara con el anterior mediante un *Likelihood Ratio Test* (LRT). Se han examinado los coeficientes de las variables que permanecen en el segundo modelo para verificar cambios significativos (mayores del 20%) respecto del primero y detectar posibles efectos de confusión. Este proceso de eliminar variables, reconstruir modelos y verificarlos continuó hasta que hubo razonable seguridad, científica y estadística, de que todas las variables importantes estaban incluidas en el modelo y de que las excluidas no eran, biológica ni estadísticamente, importantes<sup>185-190</sup>.

Con objeto de disminuir al máximo el número de test estadísticos a realizar, se siguió el método de retracción<sup>186,189</sup>, eliminando del modelo logístico, en bloque, subconjuntos de variables no asociadas significativamente a la variable dependiente, vigilando que el modelo resultante no perdiera información en su capacidad predictiva (*Likelihood Ratio Test*). El modelo resultante final fue el que se sometió a técnicas de evaluación de su bondad (*Goodness of fit*).

### 3.17.- EVALUACIÓN DE LA BONDAD DEL MODELO FINAL

Una vez construido el modelo final hay que evaluar su eficacia, el grado de ajuste a los datos del estudio (calibración y discriminación) y la capacidad predictiva mas allá de los propios datos del estudio o capacidad de generalización.

### 3.17.1.- Eficacia de la modelización

La eficacia de la modelización<sup>185-187,189,192</sup> es una estimación de en cuanto supera el modelo a la estimación natural del evento que se predice, que es la probabilidad promedio o prevalencia de malignidad del NPS. En regresión logística, la comparación de los valores predichos por un modelo con los observados está basada en el logaritmo de la función de verosimilitud, *likelihood* o *likelihood function* (LF)<sup>185-187,189</sup>. Los valores observados podrían obtenerse de forma exacta con un modelo saturado que contuviera tantas variables predictivas como observaciones existen en la base de datos, obteniéndose así la función de verosimilitud máxima. Para valorar la eficacia de un modelo podemos comparar su LF con la LF del modelo saturado; esta comparación se formula como:

$$\frac{LF_{ma}}{LF_{ms}}$$

donde ma es el modelo actual y ms el modelo saturado. Esta proporción es la razón de verosimilitud: *Likelihood Ratio* (LR).

En su forma logarítmica se formula como:

$$-2 \ln \frac{LF_{ma}}{LF_{ms}}$$

El cociente de verosimilitud, o LR, en esta forma logarítmica, tiene una distribución conocida y se denomina *deviance*<sup>185-188</sup>.

Precisamente por tener una distribución conocida, puede ser usada para el contraste de hipótesis: es el Likelihood Ratio Test (LRT). El LRT, o *deviance*, representa en regresión logística lo mismo que la suma de cuadrados del error (o residuos) en regresión lineal. Para evaluar la eficacia de un modelo se compara el valor del LRT del modelo actual (LRT<sub>ma</sub>) con el de un modelo que no tenga ninguna variable predictiva (LRT<sub>m0</sub>), equivalente a un modelo logístico con sólo la constante o intercepto que, a su vez, representa la prevalencia del evento que se trata de predecir, malignidad del NPS. La diferencia entre la *deviance* del modelo sin variables y la *deviance* del modelo actual se distribuye según una distribución  $\chi^2$  con *v* grados de libertad, siendo *v* el número de variables:

$$-2 \ln \frac{LF_{m0}}{LF_{ma}} = -2 \ln \frac{LF_{m0}}{LF_{ms}} - \left[ -2 \ln \frac{LF_{ma}}{LF_{ms}} \right]$$

donde: m0 es modelo sin variables predictores, ma es el modelo actual que se compara, y ms es el modelo saturado.

El  $R^2$  es un estadístico asociado al LRT<sup>186,187,189,192</sup>:

$$R^2 = 100 \times \frac{\ln LF_{m0} - \ln LF_{ma}}{\ln LF_{m0}}$$

El  $R^2$  es, conceptualmente, equivalente al coeficiente de determinación ( $r^2$ ) en la regresión lineal<sup>181</sup> y expresa la proporción de la congruencia o concordancia que es explicada por el modelo. Su valor oscila entre 0 y 1; cuanto más se acerca

a 1, mayor es la reducción proporcional (explicación) de la varianza que se debe al modelo.

### 3.17.2.- Capacidad predictiva interna del modelo

Se dice que un modelo está bien calibrado, o que ajusta bien, cuando la distancia (residuo o error) entre los valores observados ( $y$ ) y los valores predichos o pronosticados por el modelo ( $y'$ ) es pequeña<sup>186,188,189</sup>. Estas distancias se miden con índices globales y con los valores con que cada una de las observaciones o isoperfiles covariados (observaciones que tienen idénticos valores de las variables predictivas) contribuye a los índices globales, lo que se conoce como diagnóstico de regresión logística<sup>185,186,188,189,192</sup>.

#### 3.17.2.1.- Índices globales

El  $\chi^2$  de Pearson y el  $\chi^2$  de la *deviance* son índices globales que se distribuyen como un  $\chi^2$  con  $j - (v + 1)$  grados de libertad<sup>188</sup>;  $j$  representa el número de observaciones y  $v$  el número de variables en el modelo.

El test de Hosmer-Lemeshow (HL) es un test  $\chi^2$  de Pearson para una tabla de contingencia de frecuencias observadas y esperadas<sup>185,186,188,192</sup> de 2 x  $g$  filas, donde 2 son las categorías de la variable pronosticada (malignidad o benignidad del NPS) y  $g$  el número de grupos formados con las observaciones, generalmente 10, a partir de las probabilidades predichas que el modelo las ha asignado. El test de HL se valora como un test  $\chi^2$  con  $g-2$  grados de libertad.

Los índices globales de bondad de ajuste tienen la ventaja

de que sintetizan gran cantidad de información, y la desventaja de que pueden pasar por alto grandes residuos o errores, correspondientes a determinadas observaciones o isoperfiles.

### 3.17.2.2.- Diagnóstico de regresión logística

Se han descrito un buen número de estadísticos para el diagnóstico de regresión pero en este estudio hemos utilizado sólo los más informativos: los que representan la distancia entre los pares  $(y, y')$  de valores observados ( $y$ ) y predichos ( $y'$ ); los que miden el impacto que cada observación o isoperfil covariado tiene sobre el ajuste del modelo; y los que cuantifican la influencia que cada observación o isoperfil covariado ejerce sobre el valor de los parámetros estimados, o coeficientes<sup>188</sup>. En el primer grupo están los residuos de Pearson y de la *deviance* estandarizados y *studentizados*. En el segundo grupo están  $\Delta\chi^2_i$  y  $\Delta D_i$  que representan respectivamente el cambio de  $\chi^2$  de Pearson y de la *deviance* cuando se elimina una determinada observación o isoperfil covariado ( $i$ ). En el tercer grupo están los  $\Delta\beta_i$ , que representan el cambio de los valores de los coeficientes que se produce al eliminar una determinada observación o isoperfil covariado. El diagnóstico de regresión se muestra gráficamente relacionando  $\Delta\chi^2$ ,  $\Delta D$  y  $\Delta\beta$  frente a los valores de probabilidad predichos; las observaciones o isoperfiles covariados que ajustan pobremente a los datos corresponden a puntos que caen en el extremo superior izquierdo y derecho de las gráficas<sup>188</sup>. Las observaciones o isoperfiles covariados que han mostrado un mal ajuste al modelo y los que han demostrado mayor influencia sobre los parámetros

estimadores han sido identificados, examinados individualmente en busca de errores en la recogida o edición de los datos, e interpretados individualmente desde el punto de visto clínico y biológico, pero no han sido eliminados del modelo<sup>185,186</sup>.

Un modelo discrimina bien cuando tiene una alta capacidad para identificar pacientes con diferentes respuestas (malignidad/benignidad del NPS)<sup>181,186</sup>. La capacidad de discriminación de un modelo se puede medir por el índice de concordancia  $c$ <sup>189,190</sup>. Este índice puede definirse como la proporción de todos los pares de pacientes posibles en que las predicciones y los resultados reales son concordantes. Cuando el resultado es binario (malignidad/benignidad del nódulo pulmonar), el índice de concordancia es, esencialmente, el estadístico Wilcoxon-Mann-Witney, y es idéntico al área bajo la curva ROC<sup>190</sup>. Otro índice de discriminación que hemos empleado para medir la capacidad de discriminación del modelo es el coeficiente de correlación de rangos D de Somers<sup>181</sup>, muy relacionado con el índice de concordancia  $c$ .

### **3.17.3.- Evaluación de la capacidad predictiva externa del modelo**

Es una evaluación de la generabilidad de la capacidad predictiva y de la aplicabilidad de las reglas de predicción a casos clínicos futuros.

La validación interna, puesto que se hace con los datos de pacientes de la misma cohorte sobre la que se ajusta el modelo, está orientada a calcular estimadores de la tasa de error de la predicción y, eventualmente, corregir y ajustar por el error

estimado<sup>188,189,192</sup>. La validación cruzada (simple y repetida) y las técnicas de “bootstrapping” son buenas herramientas para corregir la tasa de error en la aplicación de la regla de predicción con casos clínicos futuros<sup>189,191,192</sup>.

En este estudio hemos aplicado una bipartición aleatoria de la base de datos<sup>188,189</sup>. La partición del modelo consiste en una asignación aleatoria de los datos disponibles a dos subconjuntos separados: un subconjunto (65% de las observaciones) para construir el modelo, y otro (35% de las observaciones restantes) para validarlo. Es el método más frecuentemente usado porque todos los pasos precisos para modelizar se realizan una sola vez y no requiere especiales recursos estadísticos. Sus desventajas son que prescinde del 35% de la información de la base de datos de la muestra y que los estimadores de exactitud predictiva pueden variar mucho entre las diferentes particiones posibles.

La validación cruzada consiste en una partición de la base de datos, repetida muchas veces. Consume mucho más tiempo que la partición simple y no mejora de manera significativa la reproductibilidad de los estimadores de predicción<sup>189</sup>, por lo que no se ha empleado. Las técnicas de “bootstrapping”,<sup>189,192</sup> consisten en tomar un número elevado (centenares o miles) de muestras con reemplazamiento de tamaño  $n$ , sobre el total de las observaciones de la muestra. Su ventaja estriba en que utiliza todas las observaciones y datos del estudio y que obtiene un estimador de la exactitud predictiva, denominado “optimismo del modelo”, prácticamente no sesgado<sup>191</sup>. El problema es que necesita programas estadísticos muy sofisticados, difíciles de



encontrar en el momento actual.

La regla de predicción obtenida sobre la muestra de ajuste, con la técnica descrita, ha sido comprobada en el subconjunto de validación, que contiene el 35% de las observaciones. Para ello se replicaron en el subconjunto de validación todas las estadísticas utilizadas para estimar la eficacia del modelo y el grado de ajuste (calibración y discriminación). Bajo la hipótesis de que el modelo predice de forma correcta, se ha realizado un test de Hosmer-Lemeshow, comparando la distribución, en la muestra de validación, de las respuestas predichas por el modelo (generado sobre la muestra de ajuste) y las observadas, en una tabla de contingencia de diez estratos. Este test se distribuye como un test  $\chi^2$  con 8 gl.

### **3.18.- AJUSTE DEL MODELO FINAL CON TODOS LOS CASOS**

Los estimadores generados han sido suficientemente bien validados, por lo que se ha ajustado un modelo final con todos los casos de la muestra<sup>186</sup>.

### **3.19.- AJUSTE DEL MODELO PARA UN SUBCONJUNTO DE NÓDULOS DE HASTA 30 MM DE DIÁMETRO**

El mismo método de ajuste de un modelo predictivo del carácter maligno o benigno del nódulo se ha efectuado sobre el subconjunto de nódulos con diámetro máximo de hasta 30 mm. Puede interpretarse como un análisis de sensibilidad del modelo para una definición de NPS que limita el diámetro máximo a 30 mm, lo que comporta distinta proporción de nódulos malignos.

### **3.20.- VALIDACIÓN DE LAS PRINCIPALES MEDIDAS RADIOLÓGICAS Y DEPURACIÓN DE DATOS**

#### **3.20.1.- Análisis interobservador de medidas radiológicas**

Se ha realizado un análisis interobservador para evaluar el grado de concordancia en la observación y medida de las variables radiológicas: definición de los bordes, cavitación, calcificación y diámetro del NPS. Para ello se eligieron de forma aleatoria 90 casos de entre los 176 primeros, y la lectura se realizó de forma independiente por dos neumólogos del Servicio, sin conocimiento de las características clínicas del paciente ni del diagnóstico final alcanzado. Se ha usado el índice Kappa con sus intervalos de confianza al 95% (IC95) para variables cualitativas y el coeficiente de correlación intraclass para la variable continua<sup>193</sup>. Para la evaluación de la definición, buena o mala, de los bordes, el índice Kappa fue 0,91 (IC95 0,69-1). Para la cavitación fue 0,67 (IC95 0,38-0,96) y para la presencia o ausencia de calcificación, 0,93 (IC95 0,33-1). El coeficiente de correlación intraclass en la medida del diámetro, en mm, fue 0,99. La conclusión fue que entre ambos observadores existió un elevado acuerdo en la medida<sup>78</sup>.

#### **3.20.2.- Edición de la base de datos**

La transferencia de datos desde las hojas de recogida a la base de datos ha sido comprobada en dos ocasiones y los valores extremos o discordantes han sido verificados.

---

## **RESULTADOS**

## **4.- RESULTADOS**

### **4.1.- POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Se identificaron 880 pacientes como posibles portadores de un NPS. La selección de los sujetos de estudio a partir de esta población inicial se muestra en la figura 1.

En 15 casos (1,7%), no fue posible acceder a la información clínica y radiológica imprescindible.

En 366 pacientes la causa de exclusión se debió a que no se cumplía la definición de NPS (tamaño, carácter único, localización intrapulmonar), o a que se trataba de pacientes con NPS valorados exclusivamente para la realización de un procedimiento diagnóstico o con diagnóstico ya conocido en la primera evaluación.

Noventa y cuatro casos fueron excluidos por la presencia de calcificación de tipo benigno en la radiografía simple.

De los 405 casos restantes se excluyeron 22 (5,4%) por carecer de diagnóstico final en términos de benignidad o malignidad: algunos por presentar mala situación clínica que no permitió el estudio; otros por haberse asumido el diagnóstico de neoplasia sin confirmación histológica; en otros casos por un tiempo de observación insuficiente, bien por imposibilidad de contacto, por fallecimiento o por no aceptar el ofrecimiento de una reevaluación clínica y radiológica.

Treinta y seis pacientes (9,4%) fueron excluidos por la existencia de un cáncer previo o sincrónico.

La población final, objeto de estudio, está constituida por 347 casos.

## **4.2.- DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN**

### **4.2.1.- Distribución de casos por año**

La distribución de casos entre los cuatro periodos de estudio resultantes de dividirlo por el valor de los cuartiles se muestra en la figura 2.

Con objeto de evitar repeticiones inútiles, en las representaciones gráficas se muestra, además de la distribución de los casos en los distintos estratos, la distribución de los nódulos malignos y benignos que se analiza en el apartado 4.3.

### **4.2.2.- Tipo de indicación radiológica**

En 19 casos (5,5%), el NPS fue un hallazgo en un examen radiológico practicado en un examen de salud. En los 328 restantes la radiografía se practicó por indicación médica, aunque en la mayoría, esta indicación no era debida a clínica respiratoria (fig. 3).

### **4.2.3.- Edad**

La edad media de la población estudiada fue  $56,3 \pm 14,7$  años (rango 14-87). La mediana fue 57 años y el rango intercuartiles (25-75) de 49 a 67. En la figura 4 se muestra la distribución de casos en grupos etarios de diez años.

Se ha colapsado esta distribución en cuatro estratos, eligiendo como edades de corte los valores decádicos próximos a sus cuartiles (49, 57 y 67 años fueron los valores respectivos del primer, segundo y tercer cuartil). Los resultados se reflejan en la tabla III y en la figura 5.

Más de la mitad de los casos se agruparon en las décadas de los 50 y de los 60 años, especialmente importante por ser la edad de máxima incidencia del carcinoma broncogénico.

#### 4.2.4.- Sexo

La distribución de los casos según el sexo se refleja en la figura 6. Setenta y ocho (22,5%) pacientes eran mujeres; la edad media, en años, fue  $51,7 \pm 16,2$  (rango: 17-82). Doscientos sesenta y nueve (77,5%) eran varones; su edad media fue  $57,7 \pm 14$  (rango: 14-87). La edad de los varones en esta serie fue significativamente mayor que la de las mujeres ( $p = 0,002$ ).

#### 4.2.5.- Historia de tabaquismo

De los 347 casos, 91 (26,2%) no habían sido nunca fumadores. Ciento noventa (54,8%) se reconocían fumadores activos, con una media de cigarrillos al día de  $26,2 \pm 11,5$  (rango: 4-70) y un número medio de paquetes/año de  $49,8 \pm 28$  (rango: 1-130). Sesenta y seis (19%) eran exfumadores, con un tiempo medio desde el abandono del hábito tabáquico hasta la fecha de la primera evaluación de  $10,4 \pm 8,9$  años (rango: 1-40); el número medio de cigarrillos al día en este grupo fue  $25 \pm 13$  (rango: 2 a 60) y la media de paquetes/año,  $45,9 \pm 28,9$  (rango: 2-128).

En la tabla IV se muestra la distribución de los pacientes en relación con el hábito de fumar y al sexo, así como la edad media en las distintas categorías de tabaquismo. Hubo asociación entre tabaquismo y sexo ( $\chi^2 = 293,5$ ;  $p < 0,0001$ ). Las diferencias de edad entre los tres grupos fueron, también,

significativas ( $p < 0,0001$ ). Estas diferencias se deben a la menor prevalencia del hábito de fumar en las mujeres y a la mayor edad del grupo de exfumadores.

La variable tabaquismo se ha estudiado también en forma nominal, como no fumadores *versus* fumadores, que agrupa fumadores activos y exfumadores: 256 eran, o habían sido, fumadores, con una media de paquetes/año de  $48,8 \pm 28,3$  (rango: 1-130).

El concepto de dosis acumulada de tabaco no queda suficientemente reflejado en las variables previas, tal y como fueron categorizadas. Se expresa mejor con los paquetes/año fumados y es importante en el aumento de riesgo de carcinoma broncogénico<sup>11</sup>. Hemos agrupado los casos en función de este parámetro, dividiendo el estrato de los que habían fumado en dos según superaran, o no, la mediana de paquetes/año en esta serie, que fue de 46. Los resultados se muestran en la tabla V. También agrupada de esta forma hubo diferencias en la edad y el sexo entre los distintos grupos ( $p < 0,0001$  en ambos análisis). Los paquetes/año se relacionan, por definición, con la edad del sujeto, por lo que se hizo una regresión simple entre ellos (en fumadores y exfumadores):  $r = 0,40$  (0,30-0,48); este resultado confirma una correlación moderada entre las dos variables.

En resumen, nuestra población es mayoritariamente fumadora o exfumadora. Esta condición se asocia a sexo masculino y mayor edad, lo que debe tenerse en cuenta al analizar esta variable en relación con la variable dependiente (categoría diagnóstica), pues puede haber efectos de confusión e interacción con otras variables predictivas.

**4.2.6.- Antecedentes profesionales**

En el 90,8% de los pacientes se encontraron datos profesionales. Sólo 4 (1,2%) tuvieron contacto con asbesto, 2 con radioactividad y 9 (2,6%) eran de profesión sanitaria. Teniendo en cuenta estas frecuencias tan bajas, se ha desestimado esta variable para análisis ulteriores.

**4.2.7.- Antecedentes patológicos y comorbilidad**

No se registró ningún antecedente personal o comorbilidad significativa en 85 pacientes (24,5%). El resto tenía uno o más antecedentes o patologías asociadas. Específicamente, cumplían criterios de bronquitis crónica o presentaban enfermedad pulmonar obstructiva crónica 159 (45,8%) pacientes y en 101 era la única comorbilidad; 29 (8,4%) tenían antecedente de tuberculosis tal y como se consignaba en la historia clínica; siete (2%) tenían antecedente de hidatidosis hepática. Los pacientes con neoplasia maligna conocida, previa o sincrónica a la detección del nódulo, habían sido excluidos.

Estos datos expresan que en la serie en estudio la comorbilidad fue frecuente. Puede explicarse por el ámbito del estudio, la edad de los pacientes y que, en la mayoría, la indicación de la radiografía torácica fue una indicación médica. La alta frecuencia de bronquitis crónica es concordante con la alta proporción de fumadores, aunque puede estar influida por ser un Servicio neumológico, con lo que implica de selección de los pacientes por un lado, y de registro de la presencia de bronquitis crónica por otro, al ser preguntados los pacientes sobre estos criterios de una forma casi sistemática.



Sólo ha sido analizada la comorbilidad bronquitis crónica, pues dado el carácter retrospectivo de la recogida de datos, es poco fiable el antecedente de tuberculosis, que queda mejor reflejado por la prueba de la tuberculina; por otro lado, el número de pacientes con hidatidosis es pequeño.

#### **4.2.8.- Características clínicas**

Doscientos cuarenta y ocho pacientes (71,5%) estaban asintomáticos en el momento del hallazgo radiológico del NPS. El resto presentaba uno o más síntomas respiratorios y sistémicos que podían estar relacionados con el nódulo. Entre los síntomas respiratorios, el más frecuente fue la hemoptisis, presente en 49 pacientes (14,1%) de los que en 33 fue el único síntoma; le seguía en frecuencia el dolor torácico ipsilateral en 39 pacientes (11,2%), en 23 de ellos como único síntoma; hubo cambios en las características de la tos o inicio de tos y expectoración en 23 pacientes (6,6%), de los que en 10 fue el único síntoma. Los síntomas sistémicos fueron menos frecuentes; tenían síntomas constitucionales 26 pacientes (7,5%), y fiebre o febrícula 19 (5,5%); seis pacientes tenían ambas manifestaciones sistémicas. Estos datos se muestran en la figura 7.

En resumen, la mayoría de los pacientes con NPS estaban asintomáticos en el momento de la primera evaluación. Casi un 30% tenía algún síntoma atribuible al nódulo o a la enfermedad responsable del mismo, generalmente síntomas focales respiratorios.

#### **4.2.9.- Características radiológicas**

##### **4.2.9.1.- Diámetro**

El diámetro medio, en mm, fue  $30 \pm 13,2$  (rango: 6-60).

Esta variable se ha agrupado en estratos, eligiendo como puntos de corte los valores de las decenas próximas a los cuartiles: el primer cuartil fue 20 mm; la mediana, 28; el tercer cuartil, 40 mm. Los estratos tercero y cuarto se colapsaron en uno sólo, pues el gradiente en la proporción de NPS malignos entre ellos fue menor del 10%. Esta distribución se muestra en la tabla VI y en la figura 8.

##### **4.2.9.2.- Localización**

La localización lobar radiológica de los NPS se representa en la figura 9.

Doscientos cuarenta y ocho (71,5%) NPS fueron de localización superior o media (lóbulos superiores o lóbulo medio) y 97 (28,5%), de localización inferior (lóbulos inferiores). En el lado derecho hubo 178 (51,3%) nódulos y en el pulmón izquierdo, 169 (48,7%).

##### **4.2.9.3.- Definición de bordes**

La definición de los bordes fue buena en 121 nódulos (34,9%) y mala en 226 (65,1%) (fig. 10).

##### **4.2.9.4.- Esfericidad**

En 129 casos los bordes tenían forma esférica (37,2%) y en 218 (62,8%) no la tenían (fig. 10).

**4.2.9.5.- Calcificación**

Sólo se evidenció calcificación en la radiografía simple en 9 casos (2,6%); la presencia de calcificación de tipo benigno en la radiografía simple había sido un criterio de exclusión.

**4.2.9.6.- Cavitación**

Se detectó cavitación en 34 ocasiones (9,8%).

**4.2.9.7.- Otras lesiones radiológicas**

Presentaron otras lesiones radiológicas, no activas, 98 casos (28,2%).

En resumen, en nuestra población de NPS el diámetro medio fue 30 mm, hubo predominio por la localización en lóbulos superiores, un tercio presentaron buena definición de bordes, igual proporción de nódulos tenía forma esférica y fue infrecuente la cavitación. Hubo pocos casos de nódulos calcificados, tras haberse excluido aquellos con calcificación visible en la radiografía simple de tórax de tipo benigno.

**4.2.10.- Prueba de la tuberculina**

Se practicó la prueba de tuberculina en 278 pacientes (80,1%). En 183 (65,8%) fue positiva y en 95 (34,2%), negativa (fig. 11).

El punto de corte fue siempre de 10 mm, que puede ser discutible actualmente en nuestro país, pues se prefiere 5 mm para muchas de las situaciones de riesgo de infección o enfermedad tuberculosa<sup>195,196</sup>.

#### **4.2.11.- Diagnósticos finales alcanzados**

De los 347 pacientes con NPS, en 153 (44,1%) se demostró una etiología maligna y en 194 (55,9%), benigna.

Todos los diagnósticos enunciados lo han sido de acuerdo con unos criterios seguros. Muchos NPS han sido calificados de benignos por criterios de estabilidad radiológica o, pocos casos, por calcificación de tipo benigno en tomografía o TC, siempre de acuerdo con los criterios de benignidad definidos *a priori* y descritos en la sección de métodos; en estos casos los NPS no han podido adscribirse a una entidad específica y se han calificado como de etiología no concretada.

Los principales diagnósticos alcanzados se reseñan en la tabla VII.

#### **4.2.12.- Métodos de diagnóstico**

Se especifica aquí el método inicial de diagnóstico con independencia de que, posteriormente, se corroborase con la pieza resecada en los casos en que se practicó toracotomía terapéutica.

##### ***4.2.12.1.- Métodos de diagnóstico en nódulos malignos***

De forma esquemática, se muestran en la figura 12.

Entre los NPS malignos ( $n = 153$ ), el método de diagnóstico más frecuente fue la broncofibroscopia, generalmente con biopsia transbronquial. Se practicó una broncofibroscopia en el momento de la primera evaluación en 147 (96,4%) pacientes, repitiéndose en dos ocasiones en 24 casos, y tres veces en cinco de ellos. Hubo lesión endobronquial

sospechosa de malignidad en 26 (17%) pacientes (en uno era un carcinoma *in situ* coincidental): la biopsia de la lesión fue diagnóstica en 23 de ellos; en dos se diagnosticaron por citología o biopsia transbronquial, y en otro mediante toracotomía diagnóstica. Se practicó una BTB en 102 pacientes y fue diagnóstica en 81 (79,4%). Diez pacientes fueron diagnosticados por citología del aspirado o cepillado.

Entre los 30 pacientes en que la broncofibroscopia practicada no fue diagnóstica, en 12 se clasificó como maligna mediante punción aspiración transtorácica dirigida por TC, en 11 mediante toracotomía diagnóstica, en dos al estudiar otra focalidad y en cinco pacientes el diagnóstico se obtuvo de forma diferida durante la evolución (mediante broncofibroscopia u otra técnica practicada tiempo después de la primera valoración).

En 6 pacientes (3,9%) no se practicó broncofibroscopia en el momento de la primera evaluación por el nódulo pulmonar y el diagnóstico de malignidad se obtuvo mediante toracotomía en dos, al estudiar otra focalidad en uno, y de forma diferida en tres (broncofibroscopia o necropsia).

#### ***4.2.12.2.- Métodos de diagnóstico en nódulos benignos***

Entre los NPS benignos (n = 194) también fue la broncofibroscopia la técnica de obtención de muestras citohistológicas y microbiológicas más practicada: se realizó en 129 pacientes. El diagnóstico se obtuvo mediante esta técnica en 25 (12,9% de los casos totales y 19,4% entre los pacientes en que se practicó broncofibroscopia): 13 mediante BTB, 1 mediante biopsia bronquial y 11 por baciloscopia y cultivo de

Löwenstein positivo en el aspirado o cepillado bronquial.

Se realizó toracotomía diagnóstica a 37 pacientes (19,1%). Cuatro casos (2,1%) fueron diagnosticados mediante punción transtorácica. Se demostró calcificación de tipo benigno en la imagen de TC en 4 casos (2,1%). En 16 (8,8%) se alcanzó el diagnóstico por otros medios, como técnicas radiológicas, microbiología de esputo o necropsia.

Finalmente, en 108 nódulos (55,7%) el principal criterio de clasificación como benigno fue la estabilidad radiológica.

Estos resultados reflejan la orientación diagnóstica ante el NPS propia de nuestro Servicio, con clara preferencia hacia la broncofibroscopia como procedimiento inicial de obtención de muestras citohistológicas y microbiológicas<sup>14</sup>: se practicó BF a 276 (79,5%) pacientes. La rentabilidad de la broncofibroscopia es mayor para el diagnóstico de malignidad, en que los criterios histológicos son más seguros, que para el diagnóstico de enfermedades benignas.

#### **4.3.- RELACIÓN ENTRE VARIABLES INDEPENDIENTES CON LA VARIABLE DEPENDIENTE (CATEGORÍA DIAGNÓSTICA): ANÁLISIS BIVARIABLES Y ESTRATIFICADOS**

El objetivo de este primer análisis es identificar asociación entre las variables independientes y la variable dependiente (categoría diagnóstica) y evaluar la fuerza de esa asociación o impacto que cada variable independiente, tomada individualmente, tiene sobre la categoría diagnóstica. Además permite identificar potenciales variables de confusión entre las

que se postulan inicialmente como variables pronósticas independientes, y detectar posibles interacciones de interés biológico o clínico.

En las tablas VIIa, VIIb y VIIc se exponen los resultados del análisis bivariable efectuado entre variables nominales y ordinales, y la variable dependiente, categoría diagnóstica. En la tabla IX se muestran las diferencias de medias entre NPS malignos y benignos, en la edad de los pacientes y en el diámetro de los nódulos.

En las tablas Xa y Xb se expone el análisis de interacción y de confusión efectuado con las principales variables predictivas independientes. Se demostró interacción entre tabaquismo y definición de bordes, sin una clara explicación biológica salvo como marcadores ambos de malignidad. No se pudo evaluar la interacción entre definición de bordes y presencia de clínica o de clínica constitucional, y entre esfericidad y clínica constitucional, al haber, en las tablas de contingencia, celdas con valor cero. Entre las variables restantes no hubo interacciones, aunque en ocasiones se agruparon estratos para evitar celdas con valor nulo.

En la tabla Xa se muestran los OR de las variables independientes que mayores cambios sufrieron al estratificar por potenciales variables de confusión. La tabla Xb representa el resultado del análisis de interacción y confusión entre las variables independientes. En resumen, fueron potenciales variables de confusión: definición de bordes para sexo; sexo, bronquitis crónica y definición de bordes para tabaquismo; grupo etario y sexo para bronquitis crónica; tamaño, definición

de bordes y esfericidad para clínica; tamaño y esfericidad para definición de bordes; y tamaño y definición de bordes para esfericidad.

Todas las variables potencialmente confusoras, según este análisis, fueron introducidas en el modelo logístico de regresión. Se crearon términos de interacción entre las variables tabaquismo y definición de bordes, y entre ésta y esfericidad, ya que en ellas el test de homogeneidad estuvo próximo a la significación estadística y tenía sentido clínico hacerlo, al ser variables que podían influir una sobre la otra.

#### **4.3.1.- Año de diagnóstico**

La proporción de NPS malignos ha ido aumentando con el tiempo de forma significativa (p de Maentel-Haenszel ( $p_{MH} = 0,002$ ) como se muestra en la tabla VIIIb y gráficamente en la figura 2. El significado de este cambio en la prevalencia será discutido más adelante. Se analizó la diferencia en la prevalencia hasta 1986 y después de esa fecha (inicio de las consultas extrahospitalarias de Neumología); había diferencias en la proporción de NPS malignos ( $p = 0,006$ ).

Otra diferencia encontrada en ambos análisis temporales fue en el tabaquismo ( $p = 0,006$ ) con mayor proporción de exfumadores en los años más recientes, pero no hubo diferencias en la edad, sexo, presencia de bronquitis crónica, clínica, ni en las características radiológicas del nódulo: diámetro, carácter de los bordes, esfericidad o cavitación.

Lógicamente, el año no fue considerado en el análisis multivariable, pues no es algo que pueda influir en la predicción



de malignidad en un nuevo paciente con NPS.

En el análisis del subgrupo de NPS con diámetro máximo menor o igual a 30 mm, no hubo diferencias en la prevalencia de malignidad, pero seguía habiendo entre ellos mayor proporción de exfumadores en los años más recientes.

#### **4.3.2.- Tipo de indicación de la radiografía**

La relación entre el tipo de indicación y la categoría diagnóstica se muestra gráficamente en la figura 3, y los resultados numéricos en la tabla VIIIc. No hemos demostrado asociación con la variable dependiente, probablemente por el escaso número de efectivos y por el sesgo de selección. Aunque el hallazgo de un NPS en una radiografía indicada en un examen de salud se asocie a benignidad<sup>11,12</sup>, esto ocurría en series antiguas; los exámenes radiológicos a grupos amplios y personas jóvenes (estudiantes o militares) hace ya tiempo que no se practican sistemáticamente y son más frecuentes, como ocurre en nuestra serie, exámenes de empresa, o indicados por aseguradoras, que indican la radiografía de tórax en personas con factores de riesgo de carcinoma broncogénico por edad, tabaquismo o comorbilidad. Además, el hecho de que sea remitido para estudio a un servicio neumológico supone también una selección que filtra pacientes con menor probabilidad de neoplasia.

#### **4.3.3.- Edad**

La edad media fue de  $56,3 \pm 14,7$  (rango: 14-87). En NPS malignos la media fue  $62,9 \pm 10,7$  años (rango: 33-84), y en NPS

benignos,  $51,2 \pm 15,5$  años (rango: 14-87). Esta diferencia fue significativa (tabla IX) y se mantiene significativa controlando por sexo, tabaquismo y tamaño del nódulo (diámetro estratificado). Para valorar si la relación de la edad con la variable dependiente era lineal, o no, se dividió la muestra en siete estratos de edad, se calculó el Odds Ratio asociado a cada estrato tomando como valor basal (OR = 1) el primer estrato, y los logaritmos asociados a ellos (tabla XI). La función resultante fue lineal, como se aprecia en la figura 13.

La edad, estratificada en los grupos etarios ya definidos (fig. 5), también mostró fuerte asociación con el carácter maligno/benigno del NPS (Tabla VIIIb), y con un valor lambda grande (0,25), indicativo de que es una variable importante en la explicación del comportamiento de la variable dependiente. Se estudió la conformidad lineal que fue muy significativa:

$$\chi^2_L = nr^2 = 29,26 \text{ (2 gl); } p < 0,0001$$

Demuestra un gradiente de malignidad progresivo y proporcional conforme aumenta el estrato etario.

#### 4.3.4.- Sexo

El sexo estaba asociado al carácter maligno o benigno del nódulo (tabla VIIIa y figura 6). El sexo varón se asoció, como factor de riesgo, a malignidad (OR: 2,84), mientras que la condición femenina lo hizo como factor protector (OR: 0,35). A pesar de la diferente distribución del tabaquismo en función del sexo, el análisis estratificado de Mantel-Haenszel controlado por el tabaquismo no demostró interacción ni confusión (tabla Xb). Es decir, la asociación persistía tras controlar por el hábito

de fumador o no. También fue independiente del grupo etario y del tamaño del nódulo. El valor lambda fue 0, es decir, no contribuía a reducir el error en la clasificación de la variable dependiente.

#### 4.3.5.- Tabaquismo

Esta variable estaba asociada a la categoría diagnóstica (Tablas VIIa y VIIb), tanto expresada en tres grupos (no fumadores, fumadores y exfumadores) como en dos (no fumadores, versus fumadores o exfumadores), o estratificada en función de los paquetes/año. La distribución de la categoría diagnóstica en función del tabaquismo se muestra gráficamente en las figuras 14 y 15. La conformidad lineal del tabaquismo, estratificado por los paquetes/año, fue significativa:

$$\chi^2_L = nr^2 = 10,89 (1 \text{ gl}); p = 0,001$$

Indica incremento proporcional del riesgo de malignidad conforme se aumenta de estrato.

Agrupando pacientes fumadores y exfumadores, entre NPS malignos y benignos hubo diferencias significativas en el número medio de cigarrillos al día ( $27,7 \pm 11,6$  vs  $24 \pm 11,9$ ,  $p = 0,01$ ) y en la media de paquetes/año fumados ( $58,9 \pm 26,8$  vs  $39,1 \pm 26,2$ ,  $p = 0,0001$ ). En exfumadores, no hubo diferencias en el tiempo de abstinencia de tabaco entre NPS malignos y benignos:  $8,8 \pm 7,8$  vs  $12,5 \pm 9,9$  años;  $p = 0,09$ .

A efectos de ulteriores análisis se ha escogido siempre esta variable en su forma nominal (no fumador, *versus* fumador o exfumador) y agrupada en tres estratos en función de los paquetes/año fumados, al ser las asociaciones más fuertes y

adecuadas para el estudio. No obstante, se ensayó también como tres categorías (no fumador, exfumador y fumador) y con otras definiciones de tabaquismo (asumiendo no fumador si los paquetes/año fumados eran menos de 10) antes de su exclusión definitiva como variable predictiva independiente. El valor lambda fue alto para la variable estratificada por paquetes/año, pero podría explicarse por la correlación que existe con la edad, al compartir parte de la información.

#### **4.3.6.- Presencia de bronquitis crónica**

La distribución de los casos en función de la presencia de bronquitis crónica y la categoría diagnóstica se muestra en la figura 3. La presencia de bronquitis crónica se asoció a malignidad (Tabla VIIIa) y el valor lambda fue discreto (0,1). Podía haber confusión con el tabaquismo, relacionado etiológicamente tanto con la bronquitis crónica como con el carcinoma broncogénico; en el análisis estratificado de Maentel-Haenszel en función del tabaquismo, se mantuvo la asociación entre bronquitis crónica y malignidad, al igual que controlando por el sexo. Sin embargo, controlando por el grupo etario desapareció la significación de dicha asociación ( $p_{MH} = 0,13$ ), sugiriendo que la relación entre bronquitis crónica y el carácter maligno del nódulo fuera explicada por diferencias en la edad: la edad media en pacientes con BC fue  $62,1 \pm 11$  años (rango: 31-87) y entre los que no la tienen,  $51,4 \pm 15,7$  (rango: 14-82), diferencia significativa ( $p < 0,0001$ ).

En resumen, la asociación entre BC y malignidad era independiente del hábito tabáquico pero no de la edad.

#### 4.3.7.- Características clínicas

Se estudiaron de forma separada, según el síntoma específico, y de forma agrupada: en primer lugar como presencia o ausencia de clínica, focal o sistémica; en segundo lugar, como dos variables, considerando separadamente clínica focal y clínica constitucional; por último, en tres estratos (asintomático, clínica focal y clínica sistémica). La medida de la asociación de estas variables con la categoría diagnóstica se muestra en la tabla VIIIa; la fuerza de la asociación fue mayor para la presencia/ausencia de clínica (focal o sistémica) y para la presencia/ausencia de clínica constitucional (OR 11,3), que fueron las ensayadas en el modelo de regresión logística.

Entre los síntomas individuales, cuya distribución según la categoría diagnóstica se muestra en la figura 7, hubo asociación con la variable dependiente del dolor torácico ipsilateral ( $p = 0,003$ ), del cambio en la tos o expectoración ( $p = 0,01$ ), pero no de la hemoptisis.

#### 4.3.8.- Diámetro del nódulo

El diámetro medio de los NPS malignos fue 38,2 mm (rango: 15-60) y el de los NPS benignos, 23,5 (rango: 6-58). La diferencia entre ambas categorías fue significativa, como muestran los valores expresados en la tabla IX. Esta diferencia en el diámetro medio se mantuvo controlando por otras variables clínicas como sexo, tabaco o grupo etario, y por variables radiológicas como definición de bordes o esfericidad. Con objeto de valorar si la relación entre diámetro y categoría diagnóstica era una función lineal o una función cuadrática, se

dividió la muestra en 7 estratos; se calculó el Odds Ratio para cada estrato tomando como base el valor correspondiente al primer estrato, y se calculó el logaritmo asociado a cada uno de ellos (tabla XII). La curva resultante se muestra en la figura 16 y refleja una función cuadrática, indicando la necesidad de introducir un término de diámetro (en mm) al cuadrado para cumplir las condiciones de la regresión logística.

Agrupados los nódulos, según su diámetro, en tres grupos (tabla VIIIb y figura 8), hubo una fuerte asociación con la clase diagnóstica. El valor lambda fue alto (0,42), expresión de su importante capacidad discriminante. También fue altamente significativa el  $\chi^2$  de tendencia lineal, que refleja que la proporción de NPS malignos aumenta al ascender de estrato, como se refleja numéricamente en la tabla VIIIb y gráficamente en la figura 8. La conformidad lineal también demostró proporcionalidad en el incremento del riesgo conforme aumenta el tamaño del nódulo:

$$\chi^2_L = nr^2 = 65,4 \text{ (1 gl), } p < 0,0001$$

#### **4.3.9.- Localización radiológica**

No hubo asociación, con la categoría diagnóstica, ni de la localización lobar del nódulo ( $p = 0,20$ ), ni de la localización superior o inferior, ni de la lateralidad, derecha o izquierda, como se expresa en la tabla VIIIc.

#### **4.3.10.- Definición de los bordes**

Hubo una fuerte asociación entre la definición de los bordes y el carácter maligno o benigno del NPS, representada

gráficamente en la figura 10. El OR de mala definición de bordes para el carácter maligno fue 35,7 (tabla VIIIa). La asociación se mantuvo controlando por sexo, grupo etario, tabaquismo, tamaño del nódulo y esfericidad. Lambda fue muy elevado (0,44), índice de su capacidad de discriminación o de reducción proporcional en el error de clasificación.

En las tablas Xa y Xb se muestra que podía haber interacción entre las variables definición de bordes y tabaquismo, por lo que se introdujo un término de interacción entre ellas en el modelo logístico multivariable inicial. También se introdujo un término de interacción con la variable esfericidad, pues se demostró una cierta heterogeneidad del efecto en el análisis estratificado por esta variable, aun sin alcanzar significación estadística. Había probable confusión con las variables tabaquismo, clínica y esfericidad, todas ellas introducidas en el modelo logístico inicial.

#### **4.3.11.- Esfericidad del nódulo**

La asociación entre carácter no esférico y malignidad fue fuerte (OR: 12), y el valor lambda, alto, aunque menor que el asociado a la definición de bordes. Estos resultados se muestran en la tabla VIIIa y en la figura 10.

Es posible que fuera variable de confusión para otras como definición de bordes y clínica (tabla Xa y Xb), variables, todas ellas, consideradas en el estudio logístico multivariable inicial.

Hubo relación entre esfericidad y definición de bordes ( $p < 0,0001$ ), relación no explicada por la asociación de ambas a la

categoría diagnóstica. El sentido de esta asociación está en una mejor definición de bordes en los nódulos esféricos que en los no esféricos, con independencia del carácter maligno o benigno de la lesión y de su tamaño. Una posible explicación es que se deba a una tendencia del observador a apreciar ambas características de forma conjunta. De hecho muchos autores no separan la definición de los bordes de la forma del NPS, en particular en la TC<sup>61</sup>.

#### **4.3.12.- Calcificación radiológica**

Dada la exclusión de nódulos con calcificación radiológica benigna, el número de nódulos con calcificación en la radiografía simple, no indicativa de benignidad, fue de sólo 9 casos, 1 de ellos maligno. Estas cifras tan pequeñas producen gran inestabilidad en los cálculos estadísticos, como demuestran sus amplios intervalos de confianza (tabla VIIla); por este motivo se ha excluido del análisis multivariable de regresión logística la calcificación, aunque cualitativamente podría ser importante en la toma de decisiones.

#### **4.3.13.- Cavitación radiológica**

El carácter cavitado del NPS no se ha encontrado asociado a malignidad (tabla VIIlc).

#### **4.3.14.- Presencia de otras lesiones**

Este dato radiológico tampoco ha probado asociación con la categoría diagnóstica (tabla VIIlc). Bajo este epígrafe se incluían lesiones satélites del NPS, imágenes calcificadas



pleurales, mediastínicas o parenquimatosas, paquipleuritis y otras alteraciones no específicas. Por la ambigüedad de la definición y la ausencia de relación con la variable dependiente, no ha sido incluida en el modelo logístico a pesar de que, en la distribución  $\chi^2$ , la p asociada fue menor de 0,25.

#### 4.3.15.- Prueba de la tuberculina

La distribución de los resultados de la prueba de la tuberculina (PPD) en los pacientes de la muestra, según el carácter maligno o benigno del nódulo, se muestra en la figura 11. Entre los pacientes en que se practicó, el OR para malignidad de un resultado negativo fue 2,2; la asociación desaparecía al estratificar por tamaño (pMH: 0,25). Incluyendo el grupo de pacientes en que no se practicó, la asociación con la categoría diagnóstica fue, también, significativa (p = 0,001). Los pacientes en que no se practicó esta prueba se comportaban, en frecuencia de malignidad, como aquellos en que se practicó y el resultado fue negativo (Tabla VIIIb).

En el modelo de regresión, y dado que la proporción de nódulos malignos entre los pacientes con PPD negativo y los casos en que no se hizo fue idéntica, hemos usado una variable nominal modificada: PPD positivo *versus* negativo o no hecho. La razón de esta modificación es no perder un importante número de casos en el ajuste del modelo logístico.

En resumen, del análisis bivariable destaca que las variables que han mostrado asociación con la variable dependiente, categoría diagnóstica, son: edad y grupo etario, sexo, tabaquismo y paquetes/año, bronquitis crónica, clínica y

clínica constitucional, diámetro y tamaño del nódulo, definición de bordes, esfericidad, calcificación en la radiografía simple de tórax y resultado del PPD.

#### **4.4.- ANÁLISIS MULTIVARIABLE**

Se pretende definir un modelo matemático que identifique las variables con capacidad predictiva independiente, que cuantifique el impacto ajustado de cada una de esas variables sobre la variable dependiente (categoría diagnóstica) y que permita predecir, a partir de un subconjunto de variables clínico-radiológicas iniciales, la probabilidad de que el NPS sea de naturaleza neoplásica maligna. Se ha elegido la regresión logística<sup>181,182</sup> porque se adapta a un concepto biológico (malignidad o benignidad del NPS) y a la restricción matemática de la probabilidad (entre 0 y 1).

Para este análisis se dividió la población estudiada en dos grupos asignados aleatoriamente, mediante un algoritmo de asignación aleatoria de SAS: Uno, muestra de ajuste, constituido por el 65% de los casos (n = 225) sobre el que se hizo el análisis; otro, muestra de validación, del 35% (n = 122), que no intervino en ninguno de los cálculos, para probar en él el modelo predictivo y comprobar su validez estadística. En la tabla XIII se muestra la distribución de las principales variables en las muestras de ajuste y validación; hubo una diferencia significativa en la proporción de pacientes con clínica constitucional entre ambas muestras. En las restantes variables no hubo diferencias reseñables.

#### 4.4.1.- Ajuste del modelo

Las variables seleccionadas para el ajuste del modelo logístico, de acuerdo con el planteamiento de análisis indicado en la sección de métodos, han sido las que demostraron asociación con la categoría diagnóstica o cuando el error tipo I fue menor de 0,25: edad y grupo etario; sexo; tabaquismo y paquetes/año; bronquitis crónica; clínica y clínica constitucional; diámetro y tamaño (diámetro estratificado); localización lobar; definición de bordes; esfericidad; calcificación radiológica; presencia de otras lesiones; prueba de la tuberculina. En vez de localización lobar se ha utilizado localización superior/inferior que, aunque superó el margen prefijado de 0,25 para el error tipo I, ha sido predictor independiente en otro estudio multivariable<sup>16</sup>. Se ha excluido del análisis logístico la calcificación radiológica por el escaso número de efectivos con esta condición y la presencia de otras lesiones radiológicas por la ambigüedad de su definición en el presente estudio. Además se ha introducido el diámetro al cuadrado al demostrarse la relación cuadrática entre diámetro y categoría diagnóstica.

El modelo inicial, formado con estas variables, contiene todas las variables potencialmente confusoras (tabla Xb). Se crearon términos de interacción entre tabaquismo y definición de bordes, y entre definición de bordes y esfericidad.

Algunas variables representan una misma condición (tabaquismo y paquetes/año), se presentan en forma continua y ordinal (edad y diámetro), o comparten información (clínica y clínica constitucional). El modelo se ha ajustado con las

variables en forma continua, y se ha comprobado si el generado con esas variables en forma ordinal mejoraba su eficacia. Se introdujo, cada vez, una sola de las variables que presentan la misma información o la comparten, manteniéndose la que supuso mayor aportación al modelo ( $p$ ) y mayor eficacia de éste ( $\chi^2$ ).

En la tabla XIV se muestran los coeficientes, valor de  $\chi^2$ ,  $p$  asociada y el  $R^2$  de los modelos logísticos obtenidos al modelizar sobre cada una de las variables independientes por separado. Todas las variables, con excepción de la localización superior/inferior, generaron un modelo que explicaba mejor el comportamiento de la variable dependiente que la probabilidad basal o prevalencia de malignidad (0,458 en la muestra de ajuste). Las que demostraron mayor capacidad explicativa de la congruencia total de los datos (mayor valor  $R^2$ ) fueron, por este orden, definición de bordes, diámetro del NPS, esfericidad y edad o grupo etario.

El modelo completo inicial, que se muestra en la primera columna de la tabla XV, está formado por todas las variables seleccionadas y los términos de interacción creados. El modelo inicial se refinó eliminando en bloque, primero los términos de interacción al no mostrar significación, y luego, sucesivamente, conjuntos de variables que no mostraron asociación con la categoría diagnóstica. En la tabla XV se ofrece información sobre la elaboración pautada del modelo, que se amplía en el siguiente apartado de análisis del modelo. En cada paso se evaluaron los posibles efectos de confusión (grandes variaciones de los coeficientes) y se interpretó el significado clínico del modelo resultante y de las variables eliminadas.

La relación eventos/variable del modelo inicial sobre la muestra de ajuste, incluyendo la constante y las variables de interacción, es 7,4. Excluidas éstas, es 9,4. Estos valores están cerca del número ideal de 10 eventos/variable<sup>189</sup>.

#### 4.4.2.- Análisis del modelo

##### 4.4.2.1- Variables seleccionadas y modelización

Tras eliminar los términos de interacción creados, fueron separadas, en bloque, tabaquismo, bronquitis crónica, sexo, localización en lóbulos superiores versus inferiores, y prueba de la tuberculina (tabla XV). La variable tabaquismo fue, llamativamente, eliminada en primer término; se introdujo estratificada como no fumadores, exfumadores y fumadores, y también fue eliminada en primer término; estratificada en función de los paquetes/año tampoco fue retenida por el modelo y sólo se mantenía si se retiraba la edad, muestra de la importante correlación entre ambas. La variable clínica, en vez de clínica constitucional, fue eliminada también como carente de asociación independiente con la categoría diagnóstica. La siguiente variable retirada fue la esfericidad. Aunque la significación de la variable clínica constitucional superó ligeramente el valor de 0,05, su retirada disminuía significativamente el valor  $\chi^2$  de eficacia del modelo, y es una variable que tiene sentido clínico por lo que se decidió mantenerla en el modelo predictivo final.

La constante y los coeficientes de cada variable se modificaron poco (menos del 20%) en los modelos sucesivos.



(tabla XV). Indica que entre las variables excluidas no hay ninguna variable de confusión para alguna de las retenidas, que hubiera obligado a mantenerla a pesar de no ser explicativa, para evitar un cambio importante en la magnitud de los coeficientes de la variable predictiva. La tabla XV refleja como no cambiaron, apenas, el valor  $\chi^2$  ni la significación global del modelo. La  $R^2$  tampoco se redujo tras la sucesiva eliminación de variables, prueba del escaso potencial explicativo de las variables eliminadas, ni se redujo la capacidad discriminante del modelo (D de Somers y parámetro c).

El modelo final obtenido demostró un valor  $\chi^2$  de 147,03 ( $p < 0,0001$ ) y  $R^2$  de 0,641. Las variables seleccionadas como resultado del procedimiento logístico, por orden de influencia, fueron: **diámetro** ( $p = 0,0001$  y OR = 1,5); **diámetro cuadrado** ( $p = 0,0001$  y OR = 0,99); **definición de bordes** ( $p = 0,0001$  y OR = 13,45); **edad** ( $p = 0,0002$  y OR = 1,06); y **clínica constitucional** ( $p = 0,0578$  y OR = 4,69). El coeficiente estandarizado, que informa sobre la importancia o impacto relativo de cada una de las variables pronósticas retenidas sobre la variable categoría diagnóstica, fue: para el diámetro, 2,89; para el diámetro cuadrado, -2,24; para la definición de bordes, 0,67; para la edad, 0,46; y para la clínica constitucional, 0,25.

En la tabla XVI se muestra de forma completa el modelo final, con las variables seleccionadas, coeficientes e IC al 95%, EE, valores de  $\chi^2$ ,  $p$  asociadas, OR e IC al 95%, y coeficientes estandarizados.

La capacidad discriminante del modelo (capacidad para clasificar entre malignos y benignos) fue muy buena: La D de

Somers fue 0,832 y la c, 0,916. El test de Hosmer-Lemeshow, que mide la bondad de ajuste o calibración del modelo, dio un estadístico de 3,16 con una probabilidad asignada de 0,924, indicativo de un buen ajuste del modelo teórico a la distribución real de los casos.

Este subconjunto de variables retenidas en el modelo se han configurado como variables pronósticas independientes. Los OR de algunas de estas variables predictivas parecen modestos, cercanos al 1. Sin embargo, debe observarse que es el OR asociado a cada unidad de incremento de la variable en cuestión, es decir, cada año de edad del paciente, y cada milímetro y milímetro cuadrado del NPS. Por ello, el coeficiente estandarizado fue mucho mayor, pues relaciona los valores crudos con las unidades de la variable.

En la tabla XVII se muestra el modelo retirando clínica constitucional, demostrándose que no se produjo ninguna variación en los coeficientes y OR de las variables retenidas. El  $\chi^2$  de este modelo fue 142,34 ( $p < 0,0001$ ) y la  $R^2$  fue 0,627.

La modelización completa, de la forma expuesta, utilizando grupo etario (edad estratificada en cuatro grupos) y tamaño (diámetro estratificado en tres grupos), en vez de la forma continua, resultó en un modelo final que retuvo las mismas variables y se muestra en la tabla XVIII. Los valores de eficacia ( $\chi^2$ : 135,75;  $p < 0,0001$ ;  $R^2$ : 0,606) y discriminación (c: 0,905; D de Somers: 0,809) fueron algo inferiores a los obtenidos con las variables en su forma continua, y la variable de más influencia fue, en este modelo, la definición de bordes.

Se han creado todos los términos de interacción posibles

entre las variables retenidas y se ha modelizado incluyéndolos a todos, sin evidencia de ninguna interacción. No hubo, pues, interacción significativa entre las variables seleccionadas finalmente en el modelo.

#### ***4.4.2.2.- Eficacia del modelo***

Es una estimación de en cuánto supera el modelo a la estimación natural de la probabilidad de malignidad del NPS. Conociendo la prevalencia de malignidad (0,458) se mide la cuantía en la que el modelo mejora esta estimación, comparando el grado de acuerdo entre respuestas observadas y esperadas, basándose en el logaritmo de la función de verosimilitud. Se compara con un test de  $\chi^2$ , bajo la hipótesis nula de que el modelo no ejerce ningún impacto sobre la variable categoría diagnóstica, es decir, no añade nada a un modelo que tuviera sólo la constante o intercepto y no variables predictivas. El valor de  $\chi^2$  fue 147,03 y su p asociada, <0,0001. Indica que podemos rechazar la hipótesis nula con una probabilidad de error inferior a una diezmilésima, y concluir que el modelo aporta conocimiento al desarrollo de la variable objetivo (categoría diagnóstica).

La  $R^2$  es un índice que indica la proporción de la congruencia entre la realidad de los datos y la modelizada que es explicada por el modelo. Su valor fue 0,641, que se puede considerar elevado.

#### ***4.4.2.3.- Bondad de ajuste del modelo o calibración***

Para medirla se analiza, desde el punto de vista



aritmético, el grado de proximidad de la línea que representa el modelo a los puntos que representan las observaciones o isoperfiles en el espacio hipergeométrico. La hipótesis nula de que el modelo ajusta bien es contrastada frente a la hipótesis alternativa, o de no ajuste, con el test de Hosmer-Lemeshow (H-L). El valor  $\chi^2$  fue 3,156 y la p asociada fue 0,924 (8 grados de libertad). No se descarta, pues, la hipótesis nula o de un buen ajuste y podemos asumir que el modelo cumple su vocación de máxima proximidad a todos los puntos de la nube hipergeométrica. Es decir, hubo un razonable acuerdo entre la probabilidad que el modelo asigna y la probabilidad real observada.

En la figura 17 se representan gráficamente los valores observados (número de nódulos malignos y benignos) en función de la probabilidad de malignidad predicha por el modelo.

#### ***4.4.2.4.- Diagnóstico de regresión***

El diagnóstico de regresión se efectúa para identificar valores de observaciones o isoperfiles covariados con una gran influencia en el modelo, comprobar la veracidad de los datos correspondientes y explicarlos en caso de que no haya errores. En las figuras 18, 19 y 20 se muestra de forma gráfica el diagnóstico de regresión. En todas ellas se representan las probabilidades asignadas por el modelo en el eje de abscisas. En la figura 18 se representa en el eje de ordenadas el cambio del  $\chi^2$  que se produce al eliminar una determinada observación o isoperfil covariado ( $\Delta\chi^2$ ). Los valores por encima de 4 son observaciones con mucha influencia. La gráfica de la figura 19

es similar, representando en ordenadas el cambio en la *deviance*. Por encima de cuatro son también casos con mucha influencia. En la figura 20 se representa en ordenadas el cambio de los valores de los coeficientes provocado al eliminar una determinada observación o isoperfil covariado. Las observaciones o isoperfiles más influyentes son los que quedan por encima de 0,4 aunque deben comprobarse también los que superan 0,2.

Los casos extremos o muy influyentes han sido verificados y comprobada la veracidad de los datos, descartándose errores en la recogida o en la edición de los mismos. Fueron doce pacientes con NPS (tabla XIX). Cuatro fueron NPS malignos y ocho, benignos. Las probabilidades asignadas por el modelo fueron claramente discrepantes con el resultado, maligno o benigno: probabilidad de malignidad menor de 0,1 en tres de los cuatro nódulos malignos y mayor de 0,75 en los NPS benignos. La probabilidad de malignidad del caso 11 fue alta, pero esta observación ejercía una modesta influencia en el valor de los coeficientes (fig. 20).

Se ha testado la colinealidad entre las variables modelizando para cada una de ellas con las restantes, sin incluir la variable dependiente. Sólo hubo colinealidad entre diámetro y diámetro cuadrado, como era previsible. El efecto de esta colinealidad sobre el modelo fue modesto, como indica un índice o autovalor para el diámetro cuadrado de 36,44 (se acepta colinealidad a partir de 30). Se generó un modelo logístico sin ella, comprobándose que los intervalos de confianza y el error estándar de los coeficientes tienen la misma amplitud que el

modelo completo. Esta colinealidad no supuso, pues, inestabilidad para el modelo.

#### ***4.4.2.5.- Capacidad discriminante***

Los índices de concordancia que miden la capacidad discriminante del modelo, D de Somers y c, fueron 0,832 y 0,916 respectivamente. El índice de concordancia c representa la proporción en que, de todos los pares de NPS posibles, la predicción y el resultado son concordantes. Tiene el mismo significado que el área bajo la curva de características operacionales (ROC).

En la figura 21 se muestra la curva ROC obtenida con el modelo sobre la muestra de ajuste, con el valor del área bajo la curva, idéntico al estadístico c.

Estos buenos resultados sobre la eficacia predictiva del modelo permiten usarlo como regla de predicción clínica con un grado aceptable de exactitud.

#### **4.4.3.- Peso asociado a cada variable**

El coeficiente estandarizado es una medida que relativiza el coeficiente asignado a cada variable, según las unidades en que ésta se mide y su número de categorías<sup>186</sup>. La variable con mayor influencia es el diámetro, seguido de la definición de bordes, edad y, ya con menor peso, clínica constitucional.

### **4.5.- EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA EXTERNA DEL MODELO**

Esta evaluación de la capacidad predictiva externa del

modelo influye en la capacidad de generalización de los resultados. Hemos hecho una validación estadística del modelo, comprobando la eficacia del modelo generado y el grado de ajuste (calibración y discriminación) sobre la muestra de validación ( $n = 122$ ; 50 casos malignos) obtenida aleatoriamente a partir de la muestra total y no empleada en el ajuste del modelo logístico.

Se ha asignado a cada NPS de la muestra de validación la probabilidad que le asigna el modelo logístico obtenido sobre la muestra de ajuste. Con estos valores se ha aplicado el test de Hosmer-Lemeshow (H-L): el  $\chi^2$  fue 13,54 y la p, 0,094 (8gl). No puede rechazarse, pues, la hipótesis nula o de un buen ajuste entre la probabilidad predicha, asignada por el modelo, y el valor real observado. Ello a pesar del menor número de casos (122) y de eventos (50 NPS malignos), la inestabilidad que produce dividirlo en diez estratos y el hecho de que la probabilidad haya sido asignada por un modelo ajustado sobre casos diferentes, correspondientes a la muestra de ajuste. La correspondencia entre las probabilidades asignadas por el modelo y la respuesta observada (número de nódulos malignos y benignos) se muestra gráficamente en la figura 22, aunque se han colapsado algunos estratos con escaso número de efectivos.

El índice de concordancia c fue 0,945, y el índice D de Somers fue 0,891, valores aún mejores que los correspondientes a la muestra de ajuste. Estos índices demuestran la buena capacidad discriminante del modelo al aplicarlo sobre la muestra de validación.

La curva ROC de las probabilidades predichas de

malignidad en la muestra de ajuste se representa en la figura 23. Demuestra el buen ajuste del modelo para una población de NPS que no había contribuido en su generación.

#### **4.6.- MODELO GENERADO SOBRE LA MUESTRA COMPLETA**

El comportamiento del modelo en la submuestra de validación, demostrando buen ajuste y buena discriminación (Hosmer-Lemeshow, D de Somers y c) ha permitido no renunciar a una mayor precisión, usando todos los efectivos para la génesis del modelo logístico.

El ajuste del modelo con la población total ( $n = 347$ ), reprodujo la secuencia de eliminación, y retuvo las mismas cuatro variable seleccionadas sobre la muestra de ajuste (tabla XX): diámetro (con su término cuadrático), definición de bordes, edad y clínica constitucional. El orden de influencia de las variables fue, también, el mismo. La clínica constitucional sí estaba, en este modelo, por debajo del umbral de significación aceptado *a priori* (0,05).

La eficacia del modelo indica que supera muy significativamente la predicción hecha con la probabilidad basal (0,441). El valor  $\chi^2$  fue 239,83;  $p: <0,0001$ . La  $R^2$  fue 0,669, indicando que el modelo explica una proporción importante de la congruencia entre los valores observados y los esperados.

El modelo así ajustado también demostró buena calibración: test de Hosmer-Lemeshow, 7,567;  $p$ , 0,477 (8 gl).

Los índices de discriminación superaron ligeramente a los obtenidos con el modelo previo sobre la muestra de ajuste: D de

Somers, 0,854; c, 0,927.

Los valores de los coeficientes no han cambiado apreciablemente respecto a los del modelo previo.

En la tabla XX se muestra de forma completa este modelo ajustado sobre la población total.

#### 4.7.- INTERPRETACIÓN ESTADÍSTICA PRONÓSTICA

La función logística permite calcular la probabilidad de malignidad de un nódulo pulmonar solitario en función de los valores de las variables predictivas independientes<sup>181,188</sup>:

$$P_m = \frac{e^x}{(1 + e^x)}$$

$P_m$  es probabilidad de malignidad y el valor de  $x$  es:

$$x = -12,92 + (0,335 \text{ diámetro}) - (0,0036 \text{ diámetro}^2) + \\ + (2,65 \text{ bordes}) + (0,07 \text{ edad}) + (1,70 \text{ C. constitucional})$$

El diámetro se mide en mm y la edad en años; para bordes el valor es 1 si están mal definidos y 0 si están bien definidos; si hay clínica constitucional se usa el valor 1, y si no la hay, el 0.

El siguiente ejemplo ilustra el cálculo: varón de 60 años de edad, asintomático, con NPS de 25 mm y bordes mal definidos:

$$x = 0,055; P_m = 0,51$$

El mismo caso, con 30 mm tiene una probabilidad de 0,677, con 40 mm sería de 0,828; si el caso inicial hubiera tenido bordes bien definidos, su probabilidad de neoplasia se reduciría a 0,07.

De forma gráfica, en las figuras 24 á 26 se muestran los

valores de la probabilidad estimados por esta regla, en función de la edad, para nódulos de 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 y 60 mm, y según la buena o mala definición de bordes y la presencia, o no, de clínica constitucional. No se muestra la correspondiente a pacientes con clínica constitucional y nódulo de bordes bien definidos por el escaso número de observaciones con estas características en nuestra muestra.

#### **4.8.- MODELO GENERADO SOBRE UNA SUBMUESTRA DE NÓDULOS DE HASTA 30 mm DE DIÁMETRO**

Dado que la definición de nódulo empleada puede ser estimada como demasiado amplia, al incluir nódulos de hasta 60 mm de diámetro, se ha ajustado un modelo sobre el subconjunto de NPS que medían hasta 30 mm.

La población la constituyen 208 pacientes, 51 malignos y 157 benignos. Se ajustó el modelo de la misma forma que se hizo con la muestra de ajuste anteriormente. No se introdujo el término cuadrático del diámetro al demostrarse que, hasta esta medida, es una función lineal (fig. 16). De nuevo, no hubo pérdidas de significación global del modelo con la retirada de variables ni cambios en los coeficientes que implicasen confusión. Las variables retenidas fueron, por orden de influencia, diámetro del NPS, definición de bordes y edad del paciente. La variable clínica constitucional, en este subgrupo de población con NPS de menor diámetro, no fue seleccionada.

Las variables seleccionadas como resultado del procedimiento logístico, por orden de influencia, con sus coeficientes,  $p$  asociadas, OR y coeficientes estandarizados se

muestran en la tabla XXI.

Los valores de los coeficientes no han cambiado mucho respecto a los obtenidos sobre la muestra de ajuste, salvo el relacionado con el diámetro, al haber desaparecido el término cuadrático.

El valor  $\chi^2$  del modelo fue 98,54; p, <0,0001. La  $R^2$  fue 0,562; el valor D de Somers, 0,817; el índice de concordancia c, 0,909. El test de Hosmer-Lemeshow fue 3,66; p, 0,89 (8 gl). El modelo obtenido a partir de este subgrupo es eficaz, bien calibrado y con buena capacidad de discriminación.

Como puede comprobarse, todos los modelos y en todas las poblaciones seleccionan un grupo reducido de variables. Entre ellas, el mayor peso lo tienen siempre el diámetro y la definición de los bordes del NPS, como variables radiológicas, y la edad como variable clínica. Todos los modelos alcanzan un alto grado de significación y una  $R^2$  entre 0,56 y 0,67, indicadores de su eficacia. Están bien calibrados (buen ajuste según el test de Hosmer-Lemeshow) y tienen una importante capacidad discriminante o clasificadora para predecir malignidad, pues los índices D de Somers están por encima de 0,80 y los índices de concordancia y áreas bajo la curva ROC son superiores a 0,90.



---

## **DISCUSIÓN**

## **5.- DISCUSIÓN**

Los resultados del análisis multivariable nos han permitido encontrar una regla clasificadora del NPS de naturaleza incierta, como benigno o maligno, con datos clínicos y radiológicos disponibles ya desde el inicio de su estudio. Su aplicabilidad depende de muchos factores que serán el objeto de la siguiente discusión.

### **5.1.- DISEÑO DEL ESTUDIO, PERIODO, ÁMBITO Y POBLACIÓN**

#### **5.1.1.- Diseño del estudio**

Es un estudio transversal de los casos valorados en un Servicio hospitalario de Neumología. Esto implica un carácter retrospectivo en la identificación de casos y en la recolección de muchos de los datos de la historia clínica, como en la mayoría de los trabajos sobre el NPS. Sin embargo, todos los casos potenciales han sido evaluados de nuevo en todas las características radiológicas, para valorar si cumplían la definición de NPS por un lado y medir y recoger las variables radiológicas por otro, como se describió en el apartado de material y métodos, antes del análisis de ningún otro registro. Esto minimiza algunos de los problemas de este tipo de diseño en relación con las características radiológicas, pero en relación con algunos otros datos analizados (como los antecedentes clínicos, comorbilidad o las manifestaciones clínicas) puede haber mayores sesgos. Este diseño implica que no tomamos parte en ninguna decisión sobre el paciente respecto al proceder

diagnóstico o terapéutico, interesante en la medida que evita que los propios resultados del estudio hayan tenido influencia en las decisiones tomadas y en la evolución seguida.

### 5.1.2.- Periodo de estudio

El periodo de estudio abarca 20 años. Esta amplitud tiene como objetivo aumentar el número de efectivos evaluables, tener un mayor espectro etiológico y mayor seguridad en la clasificación etiológica, pues permite calificar como benignos un número importante de nódulos mediante observación, y confirmar el diagnóstico obtenido por otros métodos al comprobar una evolución compatible. Aunque ha habido cambios durante el periodo de estudio en las técnicas radiológicas, han afectado más a equipos digitales y computarizados que a la radiografía simple torácica, y no hemos apreciado que tengan ninguna influencia en las características radiológicas medidas en nuestro estudio<sup>167</sup>.

Son posibles cambios en la prevalencia de algunas enfermedades y de factores de riesgo durante el periodo de estudio. La frecuencia de hidatidosis puede haber disminuido, pero se manifiesta más como masa que como NPS, y en nuestra serie sólo hubo 13 casos. Su influencia puede ser grande en series quirúrgicas, en que es mayor la proporción de quistes hidatídicos<sup>52,67</sup>. Un potencial cambio, durante este periodo, en la incidencia y prevalencia de tuberculosis y en la edad de la primoinfección tuberculosa es poco probable que influya en nuestros resultados: aunque en parte son desconocidas las cifras de prevalencia de infección y enfermedad tuberculosa<sup>197</sup>, la

incidencia en nuestro medio sigue alta (50/100.000)<sup>196,197</sup>, y afecta a pacientes jóvenes<sup>196</sup>; además, los cambios en estos parámetros, sin un programa activo de control, son demasiado lentos<sup>196-198</sup> como para tener mucha influencia en una población adulta durante nuestro periodo de estudio.

La prevalencia de fumadores y exfumadores también se ha modificado. En España, ha habido una disminución en la prevalencia de fumadores que aún se sitúa en el 35,9% entre mayores de 16 años (51,5% en varones y 21,4% en mujeres), y un 12,6% de exfumadores, aunque la prevalencia podría ser mayor<sup>175</sup>. El mayor descenso se debe a su disminución en varones. En la década de los setenta la prevalencia era del 60% frente al 15% en las mujeres<sup>199</sup>. Este cambio también se refleja en nuestra población muestral, con mayor proporción de exfumadores en los años más recientes. No obstante, la influencia de estos cambios en la etiología del NPS está muy diferida en el tiempo por la latencia existente entre el inicio del hábito tabáquico y el desarrollo de neoplasia pulmonar, por lo que su efecto en nuestros resultados ha de ser modesto.

Durante el periodo de estudio ha habido cambios en la valoración del nódulo con la incorporación de nuevas técnicas radiológicas y de punción y biopsia. Hemos comprobado como, en los años más recientes, había aumentado el uso de la TC, punción transtorácica y biopsias transbronquiales<sup>167</sup> en nódulos de hasta 30 mm. Pero las líneas generales de valoración del NPS no se han modificado<sup>5,14,166</sup>, y ninguna de las nuevas técnicas debe influir sobre las características clínicas y radiológicas iniciales.

### 5.1.3.- Ámbito del estudio

El ámbito del estudio es un Servicio de Neumología con consultas externas y área de hospitalización, en un hospital terciario. La población atendida por el H12O ha presentado algunas variaciones a lo largo del periodo de estudio. Hasta 1984 la sectorización sólo afectaba al área de urgencias hospitalarias<sup>183</sup>. En 1985 entró en vigor el primer mapa sociosanitario (Real Decreto 11-1-84); nuestro área tenía 718.826 habitantes<sup>183</sup>. En 1986, la Ley General de Sanidad desarrolló la estructuración en Áreas de Salud; en 1987 se abrió el hospital de Leganés (Área 9) y a finales de 1988 se reestructuró el Área 11 al redistribuirse parte de su población en las áreas 9 y 10 (Getafe). Sin embargo, se añadieron al Área 11 Arganzuela y Carabanchel (zonas urbanas), y Aranjuez y otros municipios de esa zona (zona rural). Aunque la población disminuyó a 693.229 habitantes, la pirámide poblacional pasó de ser joven a ser una pirámide de población estacionaria. Así, pasó del 52,3% de menores de 30 años (26,4% en edad pediátrica) al 45,4% (19,5% en edad pediátrica), y del 6,5% de personas en edad de jubilación al 12%<sup>183</sup>. En 1990 de nuevo se redujo el área de atención (574.410 habitantes) pero aumentó en 1991 (680.883), con una pirámide de población estacionaria pero con tendencia a la regresión. El porcentaje de ancianos era 14,5% y predominaban los grupos de edad de 15 a 24 y de 50 a 64 años. Esta evolución es importante para la comprensión de nuestro estudio, no sólo en la medida que establece el ámbito a que podrían ser generalizables los resultados, sino por el cambio habido entre 1986 y 1989, donde se pasa de una población joven

a una estacionaria con tendencia a la regresión. Este cambio no se produce por evolución natural sino por cambios administrativos al incorporarse distritos tradicionales con población más envejecida, lo que supone una mayor proporción de personas con edades superiores a los 50 años<sup>183</sup>.

En nuestro ámbito de estudio hay representación del área urbana y del área rural, importante para cubrir el espectro etiológico del NPS. Aunque es también hospital de referencia para otras áreas y zonas geográficas, no es frecuente que se remitan pacientes desde otros entornos a la consulta de Neumología para el estudio de un NPS. Pueden ser enviados pacientes ya diagnosticados para su valoración y tratamiento, o para realizar pruebas diagnósticas concretas (arteriografías, punciones o broncofibroscopias), o ser remitidos para tratamiento quirúrgico, pero no se han seleccionado casos desde los archivos de broncofibroscopia, cirugía torácica o radiología.

Desde 1986, las consultas de Neumología de los Centros de Especialidades Periféricos de nuestro Área han sido paulatinamente integradas en el Servicio de Neumología. Lógicamente, esto supone un menor número de casos valorados en el hospital y una mayor selección de los mismos, posiblemente en el sentido de incrementar la prevalencia de NPS malignos.

#### **5.1.4.- Población de estudio**

Los casos seleccionados en nuestro estudio fueron pacientes valorados por nódulo pulmonar solitario en un Servicio hospitalario de Neumología, sin diagnóstico en el

momento de esta primera evaluación. No incluye pacientes con nódulos previamente diagnosticados, los pacientes con NPS hallados en la TC, los remitidos para cirugía o para la realización de técnicas de biopsia. Esta restricción se ha hecho para tener una muestra más representativa de la población de muestreo y con menores sesgos de selección.

Las series quirúrgicas pueden tener mayor prevalencia de malignidad<sup>1,12,42</sup> por la inevitable selección previa. Además, en ellas el cambio temporal es evidente<sup>42</sup>: en las series más antiguas la prevalencia era inferior al 50%<sup>13,35,41</sup>, se acerca a ella o la sobrepasa en otras más próximas temporalmente<sup>4,52,69</sup>, y supera el 80% en las modernas<sup>42</sup>. Esto puede explicarse por los avances en las técnicas diagnósticas y en el conocimiento del NPS; de una rutina de resección sistemática de todo NPS identificado en la radiografía, preconizada por algunos autores<sup>41</sup>, se han ido reconociendo patrones de benignidad según la edad del paciente<sup>1,11,13,20,68</sup>, las características del nódulo en la TC<sup>15,60,61,86,104</sup> y los resultados de la biopsia<sup>21,22,28,65,130,136</sup>, que detraen casos de la cirugía hacia una pauta de observación. Las series de pacientes sometidos a una videotoracoscopia<sup>43,45,57,161,164</sup> también plantean problemas a la hora de generalizar resultados; en la mayoría la prevalencia de malignidad es alta<sup>43,45</sup> y la frecuencia de metástasis muy alta<sup>43,45,161</sup>, hasta<sup>57</sup> del 56%, muy superior al 10% en series clásicas<sup>1,41</sup> o al 2,6% de nuestra serie. Las series de NPS hallados en la TC también pueden plantear sesgos importantes de selección. Los pacientes en que se indica una TC no representan la misma población que a la que se indica una

radiografía simple de tórax. En el primer caso incluye a pacientes de la segunda población, pues la TC es habitual en el estudio del nódulo<sup>15,28</sup>, pero también incluye muchos pacientes con comorbilidad severa en que la indicación de la TC fue, precisamente, la estadificación de una enfermedad ya conocida o la investigación de una posible afectación pulmonar. Algunos datos señalan estas diferencias: en muchas series basadas en la detección de casos por TC la prevalencia de malignidad es alta<sup>30,60</sup>, así como la proporción de metástasis<sup>60,61</sup>; también es mayor la proporción de mujeres<sup>16,44,60</sup> respecto a otras series quirúrgicas amplias<sup>4,41</sup> o la nuestra. Cuando la selección de la muestra se hace sobre pacientes remitidos para biopsia mediante broncofibroscopia o punción transtorácica, también la prevalencia de malignidad es mayor<sup>36,46,128,131,136,140,141,147</sup>, así como la frecuencia de metástasis<sup>141</sup>, pues los pacientes han pasado filtros clínicos y radiológicos y se suma, a la población en que se descubre un NPS de forma incidental subsidiario de estudio, pacientes con neoplasias o en los que existe alta sospecha de ella con nódulos como nuevo hallazgo radiológico, con alta prevalencia de malignidad. También las series en que se ha evaluado la tomografía de emisión de positrones (PET) tienen alta prevalencia de malignidad<sup>123,124</sup>.

Las diferencias en la proporción de NPS malignos en función del modo de selección de los pacientes son aun mayores que lo que expresan las cifras, pues muchos de estos estudios con videotoracosopia, TC, biopsia o PET incluyen pacientes con NPS de hasta 30 o, a lo sumo, 40 mm, menor tamaño que el admitido por nosotros.



En una serie sobre 40 pacientes valorados en una consulta de Neumología<sup>18</sup> hubo también diferencias importantes respecto a la nuestra. Su prevalencia de malignidad fue de 0,53, próxima a la de nuestra serie (0,441), pero limita el NPS a 30 mm de diámetro máximo; en este subgrupo la prevalencia de malignidad en nuestra serie fue 0,245. La proporción de hombres y mujeres fue idéntica y la comorbilidad, frecuente: en concreto, 6 de los 40 pacientes presentaban neoplasia previa y tres inmunosupresión severa.

## **5.2.- DEFINICIÓN DE NÓDULO PULMONAR SOLITARIO, CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN, Y MÉTODO DE ANÁLISIS**

### **5.2.1.- Definición de nódulo pulmonar solitario**

El diámetro máximo admitido en nuestro trabajo, de 60 mm, es grande respecto a la tendencia actual, que lo limita a 30 mm<sup>11,15-19</sup>. No obstante, elegimos un mayor tamaño para aumentar nuestra sensibilidad en la detección de NPS, aumentar el número de efectivos y conocer el comportamiento de las variables estudiadas también en nódulos de mayor tamaño. Para valorar en cuanto compromete esta definición la capacidad discriminante de las variables, se ha estudiado de forma independiente el subconjunto de NPS con diámetro hasta 30 mm. Los resultados han demostrado que las principales variables, diámetro, definición de bordes y edad, se mantienen como variables predictivas independientes en ambos grupos, y que la probabilidad que estiman los modelos es similar, con una

regla predictiva simplificada en el modelo ajustado sobre NPS de hasta 30 mm, al carecer del término cuadrático del diámetro y de la variable clínica constitucional.

### 5.2.2.- Criterios de inclusión y exclusión

Los casos incluidos fueron identificados a partir de la descripción radiológica o del juicio clínico de neumólogos y radiólogos responsables, asistencialmente, del enfermo. Aunque se pretendió ser sensible para evitar pérdidas de casos, como lo demuestra el que sólo la mitad de los casos valorados cumplieran la definición de NPS (fig. 1), son posibles algunas pérdidas. La ausencia de informes es excepcional, verificado por auditorías internas y externas al Servicio de Neumología, pero pudieron no recogerse datos acerca del NPS, o no reconocerlos en nuestra revisión del informe. En cualquier caso esta pérdida sería aleatoria y no supone una fuente de error sistemático.

No fue posible el acceso a los registros radiológicos en 15 (1,7%) casos potenciales; aunque estas pérdidas podrían no ser aleatorias, al estar relacionadas con la circulación por diferentes servicios (Neumología, Cirugía Torácica, Oncología), su pequeño número hace intrascendente cualquier efecto.

Se excluyeron los NPS con patrón de calcificación benigna al ser un criterio de benignidad<sup>1,8,13,25,28,60,61</sup> en la práctica clínica, y los nódulos con diagnóstico ya conocido o aquellos remitidos exclusivamente para la práctica de un procedimiento diagnóstico, por las razones anteriormente expuestas.

Se excluyeron 22 casos (5,4%) por no tener diagnóstico

final que permitiera clasificar el NPS como benigno o maligno. Es un bajo índice de pérdidas por este concepto, que hubiera podido traducir sesgos de diagnóstico.

También se excluyeron 36 pacientes (9,4%) por presentar antecedentes neoplásicos. Si este subconjunto de la población se introducía en el modelo, la variable presencia de cáncer era seleccionada como la que más contribuía a la clasificación, manteniendo el resto de las variables retenidas. La razón para su exclusión fue que este antecedente es un determinante tan importante de malignidad<sup>20,39,44,52,59,68</sup> que es improbable que una estimación clínica, no basada en criterios seguros, modifique de forma importante la probabilidad de malignidad.

### **5.2.3.- Criterios de clasificación del nódulo**

Los criterios de clasificación de la categoría diagnóstica son relativamente seguros y ampliamente aceptados en la comunidad científica<sup>1,20,25,28,84</sup>. Aunque son posibles errores de clasificación al considerar benignos nódulos malignos estables radiológicamente<sup>82,84</sup>, es una situación tan infrecuente que difícilmente alterará los resultados en una serie tan amplia como la estudiada. Además, la longitud del periodo de estudio ha permitido comprobar la estabilidad de muchos de los nódulos por tiempos muy superiores al exigido en la definición.

### **5.2.4.- Discusión del método de análisis**

Para estimar la probabilidad de malignidad del NPS hay varios métodos, basados todos ellos en las diferencias en la presentación clínico-radiológica de ambas categorías, como

analizamos en la introducción de esta tesis. Desde la estimación clínica, con la que a diario se toman decisiones<sup>42,168</sup>, modelos matemáticos basados en el teorema de Bayes, que requiere independencia entre todas las variables incluidas<sup>12,39</sup>, modelos matemáticos basados en inteligencia artificial (redes neurales)<sup>66</sup>, o análisis multivariable. En concreto, el análisis multivariable de regresión logística<sup>16</sup> es el que mejor se adapta a este estudio por varias razones: la regresión logística es el idóneo cuando la variable dependiente (categoría diagnóstica) es dicotómica; se adapta a la restricción matemática de la probabilidad, entre 0 y 1; sigue una función exponencial que potencia al máximo la capacidad de discriminación o de clasificación; y permite valorar y controlar potenciales variables de confusión e interacción, con tal de que sean previstas con anterioridad<sup>181,182,184,185</sup> e introducidas en el modelo.

Nuestra población, pues, la constituyen pacientes con NPS de hasta 60 mm de diámetro, no calcificado, identificado en la radiografía simple de tórax, sin neoplasia previa, y valorado clínicamente en un Servicio hospitalario de Neumología que atiende una población con pirámide etaria estacionaria y predominantemente urbana. Los nódulos han sido categorizados como malignos o benignos de acuerdo con unos criterios suficientemente seguros.

El análisis de los datos se hace de acuerdo con el método que mejor se adapta a los objetivos planteados, al tipo de variables dependiente e independientes, y a la restricción numérica de la probabilidad: el análisis multivariable de regresión logística.

### 5.3.- PRINCIPALES VARIABLES Y SU DISTRIBUCIÓN EN LA MUESTRA

Las variables registradas se escogieron por las diferencias halladas en ellas, entre NPS malignos y benignos, según el estado del conocimiento y los datos de la literatura<sup>1,12,16,20,39</sup>. Se ha buscado también su fácil adquisición en el momento de la primera evaluación del paciente con NPS, y una definición precisa que asegure su reproductibilidad. Se realizó un análisis interobservador en la medida del diámetro y en la valoración de los bordes del NPS (bien o mal definidos) con buenos resultados<sup>78</sup>. Las variables estudiadas incluyen el tipo de indicación de la radiografía, factores relacionados con el paciente (edad, sexo, hábito tabáquico, antecedentes laborales, comorbilidad y clínica), características radiológicas del nódulo y estado de inmunidad frente a la tuberculosis (PPD). Cada variable se ha analizado y estratificado de la forma más conveniente para el objetivo de discriminación entre nódulos malignos y benignos, según los resultados del análisis uni y bivariable.

La distribución de estas variables en la población de estudio es importante en la aplicación de una regla de predicción clínica, pues permite enjuiciar si los pacientes que se atienden en el ámbito en que se pretende aplicar dicha regla son similares a los de la población que la ha generado.

La mayoría de los exámenes radiológicos lo fueron por indicación médica. Sólo 19 (5,5%) se debían a exámenes en salud, lo que impide generalizar resultados sobre este tipo de pacientes.

Más de la mitad de los casos se agruparon entre los 50 y 70 años y el 77,5% de los pacientes han sido varones. Había un predominio de fumadores o exfumadores (73,8%), principalmente entre los varones. Fue frecuente algún tipo de comorbilidad (75,5%), en particular bronquitis crónica (45,8%). Generalmente los pacientes estaban asintomáticos en relación con el nódulo (71,5%); entre los que presentaban síntomas, eran más frecuentes los síntomas focales, sobre todo hemoptisis y dolor torácico.

El diámetro medio de los NPS fue 30 mm y la mediana, 28 mm; doscientos ocho nódulos tenían un diámetro menor o igual a 30 mm. Se localizaron preferentemente en lóbulos superiores (71,5%), como ocurre en otras series publicadas<sup>4,11,30,41,49</sup>, y se distribuyeron por igual en ambos lados. El 65,1% tenía bordes mal definidos y el 62,8% no tenía forma esférica homogénea. La mayoría de los NPS no presentaban calcificación y sólo el 10% estaban cavitados.

De los NPS malignos, la mayoría (93,5%) fueron carcinomas broncogénicos. Hubo 6 tumores carcinoides (3,9%) y 4 metástasis (2,6%). Esto es muy importante pues algunas características radiológicas de las metástasis y carcinoides se asemejan a las de los nódulos benignos, y no sería lícito aplicar la regla clasificadora obtenida con esta población sobre poblaciones con alta prevalencia de metástasis. Entre los NPS benignos, más de la mitad (56,7%) fueron calificados así por estabilidad radiológica como principal criterio. También es una característica destacable de esta serie, pues son pacientes que no están representados en las series quirúrgicas. Entre los

nódulos benignos con diagnóstico específico, la tuberculosis y los hamartomas fueron los más representados.

En resumen, las características de las variables de estudio en nuestra población son: radiografía torácica efectuada mayoritariamente por indicación médica; mayor frecuencia de pacientes con edad comprendida entre 50 y 70 años, varones, y fumadores o exfumadores; comorbilidad frecuente; ausencia, por lo general, de clínica atribuible al nódulo; un diámetro medio de 30 milímetros y una mediana de 28; localización predominantemente en lóbulos superiores; y ausencia de calcificación y de cavitación radiológica.

#### **5.4.- VARIABLES INDEPENDIENTES ASOCIADAS AL CARÁCTER MALIGNO**

Entre las variables nominales, están asociadas con el carácter maligno, por orden de magnitud: mala definición de bordes, carácter no esférico, presencia de clínica constitucional, ausencia de calcificación, sexo varón, presencia de clínica (focal, sistémica o ambas), tabaquismo (actual o previo) y presencia de bronquitis crónica. Los valores  $\phi^2$  y  $\gamma$  son especialmente altos en definición de bordes y esfericidad del nódulo, y más modestos en clínica y clínica constitucional, siendo en las restantes variables pequeños o de valor 0. Estos valores traducen la importancia de cada variable para reducir la varianza de la variable dependiente y disminuir el error en su clasificación. Se ha prescindido de la variable calcificación, no por carecer de significación ni de importancia clínicas, sino por el escaso número de efectivos al ser la calcificación benigna

criterio de exclusión.

De las variables ordinales, la asociada con más fuerza a la categoría diagnóstica es el tamaño (diámetro estratificado), seguida del grupo etario y el tabaquismo agrupado en función de los paquetes/año fumados. Está asociado, también, el resultado del PPD. En su forma continua, el comportamiento de la edad y del diámetro es diferente en los NPS malignos y en los benignos: la edad de los pacientes y el diámetro del nódulo son mayores en los primeros.

Hay una tendencia significativa al aumento de la proporción de NPS malignos conforme se avanza en el periodo de estudio, como se ha observado en otros trabajos publicados<sup>42</sup>. Esta tendencia podría explicarse por los cambios administrativos ocurridos durante el transcurso de los años y que ya se han mencionado anteriormente, que afectan a la población atendida y a la organización de la asistencia especializada durante el periodo de estudio. Otra posible razón sería una sobrerrepresentación, en los años iniciales, de causas benignas entre los NPS más grandes, como la hidatidosis pulmonar, ausente en los últimos años. De hecho, entre nódulos menores o iguales a 30 mm no hubo diferencias en la proporción de neoplasias en los distintos periodos del estudio.

Las variables con mayor fuerza de asociación con la variable dependiente y mayor capacidad explicativa en el análisis bivariable fueron: definición de bordes, esfericidad, clínica constitucional, diámetro, edad y tabaquismo (agrupado en función de paquetes/año).



## 5.5.- RESULTADO DEL ANÁLISIS MULTIVARIABLE

Nuestro modelo demuestra ser eficaz, bien ajustado, bien calibrado y discriminante, y ha permitido obtener una regla clasificadora con seis términos, pero sólo cuatro variables clinico-radiológicas, disponibles todas ellas desde el momento de la primera valoración del paciente con NPS. La validación estadística ha probado reproductibilidad en una submuestra de la misma población inicial, pero que no ha intervenido en la generación del modelo.

### 5.5.1.-Variables identificadas como predictivas independientes y peso asociado

#### 5.5.1.1.- *Edad del paciente*

La edad está entre las tres variables con mayor influencia en la estimación de la probabilidad de malignidad en nuestra población de NPS. La mayor edad asociada a malignidad es algo que demuestran todos los estudios<sup>4,16,30,52,67</sup> e incluyen todos los modelos clínicos de predicción<sup>12,16,39</sup>. Es una variable fiable, incluso si su recogida se hace de forma retrospectiva. La edad ha sido introducida en el modelo en su forma continua, pues contiene más información. No obstante, estratificada en función de los valores aproximados de los cuartiles, mantenía su capacidad predictiva y comportamiento; aunque el grupo más joven puede considerarse amplio (incluye pacientes de hasta 49 años), la etiología benigna es más probable hasta esa edad en la mayoría de los trabajos<sup>3,8,12,15,39,69</sup>, sobre todo si excluyen pacientes con comorbilidad o antecedentes neoplásicos.

### **5.5.1.2.- Clínica constitucional**

Esta variable se asocia a malignidad, como han señalado otros autores<sup>1</sup>. Nuestro diseño no es el más adecuado para analizar esta variable de forma precisa, dado su carácter retrospectivo y que la pérdida de peso rara vez está cuantificada y, a lo sumo, se registra lo referido por el paciente. A pesar de estas limitaciones, la presencia de clínica constitucional es predictiva de malignidad de forma independiente. En el modelo generado a partir de la muestra de ajuste su significación estadística está en el límite ( $p = 0,058$ ), pero su retirada suponía un descenso significativo de la eficacia del modelo (descenso del valor  $\chi^2$  de Pearson); sobre el total de la población muestral sí alcanza con claridad esa significación. En el subconjunto de NPS de hasta 30 mm no se demuestra asociación independiente con la categoría diagnóstica, lo cual tiene sentido desde el punto de vista clínico, pues la clínica constitucional se relaciona con el tamaño tumoral y estadio; en nódulos de menor diámetro son menos probables estadios avanzados.

### **5.5.1.3.- Diámetro del nódulo**

El diámetro es la variable que más influencia tiene en la estimación de la probabilidad de malignidad. El mayor diámetro de los nódulos malignos frente a los benignos es algo reconocido en casi todos los trabajos<sup>1,60,61,66</sup>, y forma parte como variable independiente en todos los modelos predictivos, con independencia del método empleado<sup>12,16,39</sup>. En nuestra población hay menor prevalencia de malignidad en nódulos de

pequeño tamaño (hasta 10, 15 y 20 mm) respecto a algunas series de la literatura<sup>30,43,46,57,60,61,141,161</sup>, aunque debe notarse que son series de TC, biopsia o videotoracosopia, que suponen poblaciones no comparables. En este sentido, nuestra serie se asemeja a series clásicas<sup>4,41</sup>. Cuando limitamos la definición del nódulo, en cuanto al diámetro, a 30 mm, se mantiene como variable predictiva independiente. Por otro lado, la medida del diámetro es bastante consistente entre observadores<sup>78</sup>, con un coeficiente de correlación intraclase de 0,99, y podría ser reproducible con tal de que haya acuerdo entre el diámetro a considerar (máximo o medio)<sup>16</sup>, la proyección y la técnica radiológica.

#### ***5.5.1.4.- Definición de bordes***

La definición de bordes es, tras el diámetro, la variable con más influencia en la estimación de la probabilidad de malignidad. La asociación de buena definición de bordes y benignidad ha sido reconocido desde hace años<sup>1,39,41,52,60,61,66,74</sup> y en parte se debe a algunas características biológicas; si una esfera tiene alta densidad se ve con un borde más nítido que si es una lesión de menor densidad, irregular o con digitaciones<sup>200</sup>. Esto explica también porqué el umbral de visibilidad (5 mm) es menor para nódulos benignos que para malignos, generalmente invisibles hasta 8-10 mm<sup>23,24</sup>.

La TC es más sensible, detecta nódulos hasta de 3 mm, y es más precisa en la imagen, pero su mayor capacidad de apreciar contraste redunda en que el parámetro a valorar no sea la nitidez de los bordes, que depende al fin y al cabo del

kilovoltaje y es perfecto con ventana de parénquima pulmonar, sino la irregularidad, digitaciones y espiculaciones de los bordes, que se confunden ya con la forma, como ocurre en la clasificación de Siegelman<sup>61</sup>. En algunos modelos predictivos se da valor a los bordes<sup>39</sup>, y en el ajustado mediante regresión logística la espiculación es una variable seleccionada con un OR grande<sup>16</sup>, aunque en ninguno de ambos trabajos definen claramente si la estimación del carácter de los bordes se realiza sobre la TC, la radiografía simple o sobre ambas.

Conscientes del carácter de variable poco reproducible o subjetiva, diseñamos un análisis interobservador, escogiendo aleatoriamente 90 NPS de los que uno de los observadores preparó la pareja de radiografías a valorar de cada caso, y en sesiones posteriores fueron evaluadas algunas de las características radiológicas, de forma independiente y sin conocimiento de ningún otro dato de la historia o del paciente<sup>78</sup>. El índice Kappa fue muy bueno (0,91). Aunque no diseñamos específicamente una evaluación previa sobre una muestra de entrenamiento, ya habíamos iniciado el trabajo sobre pacientes con NPS, lo que, indudablemente, supuso ya una cierta preparación. Otros autores también han descrito reproductibilidad en la valoración de los bordes sobre la imagen de TC<sup>61</sup>.

Parte de la capacidad clasificadora demostrada por esta variable se debe a una exigencia en la definición, tanto en la precisión y nitidez de los bordes del nódulo como en el que fuera apreciado sobre la mayor parte del perímetro visible (al menos en los dos tercios) en cualquiera de las dos proyecciones;

esto conlleva menor sensibilidad, sólo el 34,9% presentó buena definición de bordes, pero mayor especificidad para enfermedad benigna.

Estos resultados sobre los bordes pueden compararse con los obtenidos mediante densitometría, que también permite clasificar un tercio de los nódulos, con buena especificidad para benignidad<sup>20,22,28,60</sup>. La precisión de esta medida densitométrica ha sido discutida, y existen variaciones inter e intraequipos<sup>60,86</sup>. El uso de un nódulo simulado de referencia no se ha extendido en nuestro ámbito asistencial.

Es conveniente destacar de nuevo nuestra baja frecuencia de metástasis, al excluir pacientes con neoplasia conocida, y de tumores poco agresivos como los carcinoides, que tienden a presentar bordes mejor definidos y forma esférica<sup>60</sup>.

No puede descartarse un sesgo de interpretación, pues aunque el diseño incluía la valoración de la radiografía en primer lugar, sin conocimiento de los otros registros clínicos, la selección de esa radiografía no la hacía un observador independiente lo que conlleva, inevitablemente, en algunas ocasiones, conocer fragmentos de información orientadores hacia el diagnóstico, en uno u otro sentido.

### **5.5.2.- Variables no seleccionadas**

#### **5.5.2.1.- Sexo**

En nuestra serie la frecuencia de mujeres es baja, como en muchas otras series de NPS<sup>4,6,35,41,42,69</sup>, y había una distribución desigual del tabaco entre varones y mujeres, como ocurre en la

población general<sup>175,199</sup>. No obstante, y a pesar de la asociación encontrada en el análisis univariable, el análisis logístico multivariable demuestra que no se asocia de forma independiente a la categoría diagnóstica. Tampoco otros autores encontraron relación<sup>4,16</sup>.

#### **5.5.2.2.- *Tabaquismo***

Llamativamente, el tabaco ha sido la primera variable segregada al ajustar el modelo, tanto en la muestra de ajuste como en la población muestral total o en el subconjunto de NPS de hasta 30 mm. La asociación tabaco y cáncer es un hecho probado<sup>24,175,201,202</sup> y el tabaquismo es reconocido como factor asociado a malignidad, de forma dosis-dependiente, por la mayoría de los autores<sup>1,11,20</sup>. Los trabajos sobre predicción de malignidad del NPS lo incluyen siempre<sup>12,16,39,66</sup>, tanto si fueron generados sobre datos de la literatura como si lo fueron sobre datos propios de los autores.

Con objeto de no rechazar esta variable por un problema exclusivamente de la distribución y manejo de los datos, se sometió a múltiples codificaciones. En primer lugar la usual, en tres estratos como no fumadores, fumadores y exfumadores, o en dos, agrupando fumadores y exfumadores. También se dividió la muestra en tres estratos en función de los paquetes/año fumados, separados por el valor de la mediana de su distribución, 46 paquetes/año, que casi coincide con el punto de corte de 40 dado por Swensen<sup>16</sup> en su análisis logístico. Se agrupó de otras formas, clasificando como no fumadores a los que fumaban menos de 5 y de 10 paquetes/año, menos de 5 ó 10

cigarrillos al día, o eran exfumadores desde hacía más de 10 ó 15 años. Todas estas combinaciones se analizaron de forma separada y en las que mayor era la fuerza de asociación (OR) con la categoría diagnóstica y mayor la reducción en el error de clasificación ( $\gamma$ ) fueron la forma estratificada por paquetes/año fumados y la nominal, como no fumadores *versus* fumadores o exfumadores. Estratificada por paquetes/año tenía una correlación grande con la edad y ésta, en nuestro análisis, tiene más influencia sobre el diagnóstico final. Con ambas formas de presentación de la variable se ajustó el modelo multivariable y en ambos casos fue rechazada.

La variable tabaquismo podía presentar interacción y confusión con otra variable predictiva, la definición de bordes, pero ha sido descartada al carecer de significación estadística el término de interacción creado. También se descartó confusión con la variable bronquitis crónica.

La interpretación de la ausencia de asociación independiente entre tabaquismo y categoría diagnóstica debe hacerse cautelosamente. No significa, en modo alguno, que no haya asociación entre tabaco y cáncer, pues ni era un objetivo estudiar dicha relación ni el diseño fue pensado para valorarla.

A pesar de que la recogida de los datos de tabaquismo fue retrospectiva, a partir de los datos de la historia clínica, en las historias neumológicas es una condición que se recoge de forma sistemática. No siempre se registró la edad de inicio del hábito, necesario para el cálculo de los paquetes/año, por lo que se asumió en 18 años, mediana de la edad en que comenzaron a fumar los pacientes en que se dispuso de ese dato. Esta cifra

coincide con la edad estimada en que se comienza a fumar en estadísticas actuales ( $17 \pm 5$ )<sup>175</sup>. La recogida de datos de la variable no es probable que explique los resultados obtenidos.

Una explicación posible a la falta de asociación independiente es la alta proporción de fumadores entre los varones, tanto en NPS malignos como benignos. Al ser mayoritariamente una población de fumadores, su efecto sobre la etiología del NPS no puede establecerse. Otra explicación es la existencia de un sesgo de Berkson<sup>203</sup>, un tipo de sesgo de selección que supone que pacientes con NPS no fumadores estarían infrarrepresentados: ante el hallazgo de un NPS, conocida la relación tabaco-carcinoma broncogénico, los pacientes fumadores serían remitidos con mayor probabilidad a la consulta de Neumología que los no fumadores; esto disminuye la proporción de NPS malignos entre fumadores por la sobrerrepresentación de nódulos benignos; por otra parte, los pacientes no fumadores con NPS no serían remitidos con igual frecuencia, o lo harían con características clínico-radiológicas de mayor agresividad, lo que aumenta la prevalencia de malignidad entre ellos (sobrerrepresentación de malignos).

Cualquiera que sea la explicación, en nuestra población el carácter maligno depende más de las características radiológicas del NPS y de la edad del paciente que de su hábito tabáquico.

#### **5.5.2.3.- Bronquitis crónica**

La bronquitis crónica, asociada a malignidad en el análisis bivariable, no se mantiene en el multivariable. La edad podría explicar, en parte, la asociación entre bronquitis crónica y



malignidad, pues la edad fue mayor en los pacientes con bronquitis crónica. Tampoco otros modelos de predicción la han incluido como estimador<sup>12,16,39,66</sup>. La comorbilidad es frecuente en pacientes con NPS, como han demostrado otras series<sup>16,18,24</sup>.

#### 5.5.2.4.- Clínica

Los nódulos generalmente son asintomáticos<sup>1,4</sup>, pero si son sintomáticos son con más frecuencia malignos<sup>39,54,63,74</sup> o, si benignos, también requieren diagnóstico y tratamiento. Nuestro estudio, aunque encuentra relación entre la categoría diagnóstica y la presencia de clínica (focal o sistémica), en el análisis logístico multivariable no se demuestra que la asociación sea independiente. Codificada como ausencia de clínica, clínica focal y clínica constitucional tampoco hay asociación independiente con la categoría diagnóstica. La presencia de clínica constitucional sí es retenida.

La variable presencia de clínica tiene problemas de calidad, por el carácter retrospectivo de la recogida de estos datos y por la dificultad en adscribir al nódulo los síntomas focales, si no es con un juicio *a posteriori*, conocido ya el diagnóstico. Como se describió en la sección de métodos, se consideró clínica del nódulo a los síntomas especificados que motivaron la práctica de la radiografía, aunque *a posteriori* esta relación fuera inverosímil. Esta puede ser una explicación de la falta de asociación independiente con la categoría diagnóstica, pero es necesario considerarlo de este modo puesto que, en la primera valoración, cualquiera de los síntomas referidos por el paciente puede deberse a la enfermedad manifestada como

nódulo pulmonar.

Aunque el carácter sintomático del paciente con NPS, salvo clínica constitucional, no es predictivo de malignidad, los nódulos benignos inactivos son siempre asintomáticos, y si la clínica no desaparece o se explica por otra causa, el paciente precisa diagnóstico y tratamiento con independencia de la probabilidad estimada por la regla clasificadora.

#### **5.5.2.5.- Esfericidad**

Es una variable fuertemente asociada a la categoría diagnóstica en el análisis bivariable pero que, a pesar de ello, es finalmente descartada como predictiva independiente, en el análisis multivariable.

La definición operativa de esta medida no era muy precisa al no exigir diferencias numéricas entre los diferentes diámetros, pero tampoco se hace habitualmente en clínica de esta forma ni en otros trabajos<sup>8,41,63</sup>, ni en los que lo valoran sobre imágenes de TC<sup>61</sup>, donde la definición se imbrica con la definición de los bordes.

La explicación de su segregación como variable predictiva independiente probablemente radique en que gran parte de su información esté contenida en las otras variables radiológicas, definición de bordes y diámetro.

#### **5.5.2.6.- Cavitación radiológica**

No pudo probarse su asociación a malignidad en el análisis bivariable, al igual que en otras series<sup>13,30,63</sup>.

#### **5.5.2.7.- Prueba de la tuberculina**

Esta variable se descarta como asociada de forma independiente a la categoría diagnóstica en el análisis multivariable. El diseño del estudio no permite una valoración muy precisa para afirmar o descartar asociación, pero es reconocido en la literatura su escaso papel<sup>1,41</sup>. La alta prevalencia de infección tuberculosa en España<sup>196,198</sup>, en particular en los grupos de edad de máxima incidencia de carcinoma broncogénico, la hace poco discriminativa.

#### **5.5.2.8.- Otras variables**

No estaban relacionadas con malignidad, en nuestra población, la localización radiológica del NPS, que sí encontró Swensen<sup>16</sup>, la existencia de otras lesiones inactivas pleurales o parenquimatosas, ni el tipo de indicación radiológica.

Algunas variables, como el rango de crecimiento en caso de que sea posible algún tipo de observación radiológica, no han sido consideradas en el diseño, pues no eran necesarias para los objetivos planteados y asumimos que cualquier crecimiento en el rango de malignidad obliga a un diagnóstico y tratamiento del nódulo<sup>3,15,20,83</sup>, independientemente de la probabilidad de malignidad que le asigne cualquier regla clasificadora.

#### **5.5.3.- Ajuste del modelo y regla obtenida**

El modelo logístico ha sido ajustado siguiendo una estrategia planificada previamente, con consideraciones clínicas y estadísticas sobre las variables a introducir y su número, términos de interacción y la forma de reducción de variables no

explicativas. En cada paso del ajuste se ha hecho una meditación clínica y estadística de las variables rechazadas (valor de la variable, reducción de la eficacia del modelo y valoración de confusión potencial).

En la tabla XV se muestran los pasos sucesivos de la modelización y de la reducción de variables. La pérdida de eficacia del modelo (valores  $\chi^2$  y  $R^2$ ) es mínima, y apenas hay variación en las medidas de calibración (D de Somers y c). Las variaciones de los coeficientes, a partir del modelo sin términos de interacción, es pequeña, demostrando que las variables eliminadas no suponen confusión respecto a las mantenidas. Todo ello indica la estabilidad del modelo y la fortaleza estadística de las variables retenidas. Estas variables finalmente retenidas son pocas en número, coherentes desde el punto de vista clínico, sencillas de recoger y disponibles desde el primer momento de la evaluación del paciente, acorde a los objetivos planteados.

El modelo obtenido es muy eficaz en la explicación de la categoría diagnóstica. Se rechaza la hipótesis nula de que el modelo no aporta nada a la estimación basal dada por la prevalencia de 0,458 de NPS malignos en la muestra de ajuste, con una probabilidad de error menor de 0,0001; la  $R^2$  es 0,64, índice de la proporción de la congruencia total que explica este modelo, o de la reducción proporcional de la varianza que el modelo impone. Está bien calibrado como demuestra el test de Hosmer-Lemeshow ( $p = 0,924$ ) y la figura 17. El modelo es discriminante como refleja la curva ROC en la figura 21 y los valores D de Somers y c; es decir, es capaz de discriminar entre

NPS malignos y benignos y, usado como test diagnóstico, tiene alta sensibilidad y especificidad.

El diagnóstico de regresión ha identificado una serie de casos extremos o con mucha influencia sobre el modelo. De ellos cinco son malignos (y cuatro falsos negativos) y ocho son benignos, la mayoría tuberculosis activa, a los que el modelo asigna probabilidades de malignidad por encima del 75% (son pues falsos positivos). En general, y dada la baja morbilidad de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos del NPS, los clínicos preferimos más seguridad en la identificación de los NPS malignos, es decir, buscamos sensibilidad. Hay situaciones, sin embargo, en que se prefiere especificidad, como pacientes de alto riesgo o con aversión a las técnicas de estudio planteadas. Variando el umbral de probabilidad elegido para considerar un caso como maligno, según el modelo, podemos aumentar una u otra.

El modelo ha demostrado su capacidad predictiva externa pues ha sido validado estadísticamente. En 122 pacientes con NPS que no intervinieron en la generación del modelo, se calculó la probabilidad de malignidad que éste les asignaba. El test de Hosmer-Lemeshow demostró buena calibración ( $p = 0,094$ ). Aunque el valor de  $p$  pueda parecer bajo, debe recordarse que se agruparon en 10 estratos, que son muchos para este tamaño muestral. La discriminación que hace de los nódulos de la muestra de validación es muy buena, como se aprecia en la curva ROC de la figura 23. Estos resultados son satisfactorios, pero la validación estadística no equivale a una validación externa, es decir, un ensayo y verificación del modelo

sobre una cohorte de pacientes diferente a la que sirvió para su generación.

El buen ajuste sobre la muestra de validación ha permitido modelizar sobre la muestra total de los casos, generando un modelo similar en todas sus características.

El mismo método, aplicado a pacientes con NPS hasta 30 mm de diámetro, selecciona las mismas variables salvo clínica constitucional, y pierde el término cuadrático del diámetro, pues hasta esta medida su comportamiento respecto a la categoría diagnóstica es lineal. El modelo obtenido en este subgrupo es eficaz, explica el 56,2% de la congruencia de los datos, está bien calibrado y discrimina bien.

Estos modelos permiten establecer una regla clasificadora, asignando a cada NPS un valor de probabilidad de ser maligno según los valores que adopten las variables predictivas (fig. 24-26). Estas gráficas muestran también como los nódulos de gran diámetro, de 60 mm, tienen una probabilidad menor que nódulos algo menores, debido a que el término cuadrático de diámetro es negativo, es decir, se relaciona inversamente con la malignidad. Las probabilidades asignadas por ambos modelos, en el subgrupo de nódulos menores o iguales a 30 mm, son, numéricamente, similares. Las probabilidades estimadas por el modelo se corresponden con la respuesta observada, como se muestra en las figuras 17 y 22.

## 5.6.- RELACIÓN CON OTROS MODELOS PREDICTIVOS

En relación con otros modelos se pueden mencionar los bayesianos<sup>12,39</sup> y los basados en el análisis multivariable<sup>16</sup>, pues

los modelos basados en redes neurales<sup>66</sup> no concluyen en ninguna regla de clasificación y están menos desarrollados.

Las principales limitaciones de los modelos basados en el teorema de Bayes ya fueron descritas en la introducción; están generados sobre datos de la literatura<sup>12,39</sup>; algunos de ellos se basan en series antiguas y restringen el ámbito de su aplicación a NPS en varones asintomáticos<sup>12</sup>; en otro modelo no se especifica si las características radiológicas han de medirse sobre radiografía simple de tórax o en otras imágenes<sup>39</sup>; el método exige independencia entre variables, cuando no es segura, como por ejemplo, la asociación existente entre edad y exfumadores<sup>175</sup>. El área bajo la curva ROC que obtiene Gurney<sup>169</sup> con su modelo al aplicarlo sobre una serie de NPS es de 0,81, y de 0,89 en otra serie posterior y más amplia<sup>66</sup>. No obstante la rentabilidad fue menor cuando esos valores se aplicaron sobre una serie española<sup>171</sup> o con algunos casos de nuestra serie<sup>172</sup>. Tampoco otro autor<sup>77</sup> encuentra mejores resultados aplicando estos modelos que utilizando los resultados de la PET.

Un modelo con planteamiento metodológico similar al nuestro es el de Swensen<sup>16</sup>. Hay diferencias importantes en la población de estudio. Este autor selecciona los casos de NPS en un Servicio de radiología diagnóstica, y añade a los casos así obtenidos, los casos quirúrgicos, con los problemas que a nuestro juicio entraña. Casi la mitad de sus pacientes son mujeres, tiene menor prevalencia de tabaco que la hallada en nuestra población y admite neoplasia previa si fue diagnosticada más de cinco años antes del hallazgo del NPS. Su prevalencia de

malignidad (0,26 entre los que tienen diagnóstico conocido) es similar a la nuestra si consideramos que son NPS de hasta 30 mm de diámetro (0,245 en nuestra población). No describe el número de metástasis, sino sólo los tipos histológicos, con predominio de adenocarcinoma, como en todas las series americanas. En las variables radiológicas que analiza no especifica si han de obtenerse a partir de la radiografía simple o de las imágenes de la TC. En su estudio tiene, en proporción, el doble de casos sin calificación diagnóstica final en términos de malignidad/benignidad que en nuestro trabajo. Su modelo selecciona también las variables que más capacidad predictiva han tenido en el nuestro: edad, diámetro y espiculación del NPS; aunque es dudoso que las definiciones sean equivalentes, la espiculación representa una característica de los bordes. Selecciona, además, localización, cáncer previo y tabaquismo, que nuestro modelo ha rechazado como predictivas (salvo el cáncer previo que había sido excluido). El área bajo la curva ROC que obtiene es inferior a la de nuestro modelo (0,83 vs 0,91), y parece asignar probabilidades menores pues con una probabilidad de 0,40 la sensibilidad es sólo de 0,51 y su especificidad es ya de 0,90; en nuestro estudio, con ese mismo punto de corte tenemos una sensibilidad de 0,909 y especificidad de 0,75. Esta mayor sensibilidad, aun a costa de perder especificidad, se ajusta más a nuestra forma de actuación, en que se pretende evitar los falsos negativos<sup>14</sup>, es decir, nódulos malignos que el modelo clasifica de forma incorrecta como benignos.



## 5.7.- INTERPRETACIÓN DEL MODELO Y APLICABILIDAD

El modelo estima una probabilidad de malignidad que se ajusta a la observada y es capaz de discriminar entre NPS malignos y benignos, mediante la fórmula de la regresión logística, con los coeficientes de cuatro variables predictivas independientes: edad, diámetro del NPS en la radiografía simple de tórax, diámetro al cuadrado, definición de bordes y presencia de clínica constitucional.

Una forma de usar la probabilidad hallada es, como se hace con otros test diagnósticos, mediante un punto de corte, tal y como se muestra en la curva ROC (fig. 21). Así, si buscamos sensibilidad, esto es, identificar casi todos los casos de carcinoma, admitiendo que clasifiquemos como tales algunos benignos, pueden escogerse probabilidades bajas (0,25), con una sensibilidad mayor de 0,90 y una especificidad cercana a 0,70. Puede buscarse la especificidad, que es mayor de 0,90 a partir de una probabilidad asignada de 0,65, aunque la sensibilidad se reduce a 0,70. El modelo puede aplicarse a nódulos menores de 30 mm con la misma regla clasificadora (pues están incluidos en la población total) ya que coincide en sus estimaciones con el modelo generado específicamente sobre esa población, aunque la fórmula en este subgrupo es algo más sencilla.

Nuestra población es representativa de aquella con NPS no filiado que se estudia en una consulta de Neumología. Nuestra población diana es más representativa de la población general de pacientes con NPS que series quirúrgicas actuales y que las seleccionadas por estudios de TC, punción o biopsia.

Los resultados no son generalizables a nódulos hallados en exámenes de salud, dónde la prevalencia de malignidad del NPS puede ser muy diferente<sup>11,12</sup>. Tampoco son aplicables a pacientes con neoplasia, inmunodeprimidos, o a niños, que no están representados en nuestra población.

Nuestros datos no pueden extrapolarse a las características radiológicas obtenidas en imágenes de TC. No hemos analizado ese escenario al disponer de esta prueba menos de la mitad de los pacientes, y al haber importantes variaciones técnicas por la evolución de los equipos a lo largo del tiempo.

El modelo no puede aplicarse a pacientes que demuestran crecimiento en rango maligno en radiografías seriadas, pues es un índice de malignidad independiente que no ha sido evaluado en nuestro estudio. Esto también afecta a nódulos en que se documenta su reciente aparición, de los que se podría calcular, al menos, el tiempo máximo de duplicación, como postula Lillington<sup>1</sup>.

Una regla de clasificación eficaz es útil en la toma de decisiones clínicas. Conocer la probabilidad de malignidad permite su comparación con los riesgos potenciales de cualquier actuación que se considere e incorporarla a los análisis de decisión<sup>170,176,178</sup>. En todos estos análisis, la mejor opción, desde observación hasta cirugía directa, depende de la probabilidad de malignidad. A probabilidades bajas es más útil la observación y a probabilidades mayores, la biopsia y la cirugía.

La probabilidad basal es fundamental a la hora de interpretar resultados de pruebas diagnósticas. Si la probabilidad basal es baja, la negatividad de una biopsia del

nódulo apenas la modifica. Si es muy alta, esa negatividad no la reduce tampoco hasta límites clínicos de confianza. De hecho, en el estudio de un nódulo ya con esta información se tiene una cierta orientación para decidir, si no se obtiene un diagnóstico específico, benigno o maligno, con las biopsias, si se proseguirá hacia un diagnóstico definitivo quirúrgico o a una pauta de observación<sup>14</sup>. La opción quirúrgica más recomendable también depende de la probabilidad basal de malignidad del nódulo: si es alta, la videotoracoscopia deberá reconvertirse en toracotomía, en muchos casos, para completar una resección y exploración mediastínica pronóstica regladas<sup>43,161</sup>. Si es baja, será más conveniente su exéresis por toracoscopia<sup>43,45,57,161</sup>.

Esta probabilidad influye en la valoración de pruebas diagnósticas como la PET. Ha de demostrar que clasifica mejor o que lo hace en pacientes donde la regla de predicción es más inestable (probabilidades intermedias). Si clasifica bien los que *a priori* tenían alta probabilidad de malignos, o descarta malignidad en los ya estimados como benignos, su utilidad es menor. Igual razonamiento puede hacerse con la TC o cualquier otra prueba diagnóstica con voluntad discriminante entre benignidad o malignidad, incluyendo el juicio o estimación empírica que hacen los médicos responsables del paciente.

Una estimación objetiva de la probabilidad de malignidad mejora la calidad de la información que se da al paciente, permitiéndole participar e influir en la toma de decisiones con datos más precisos, y permitiéndole incorporar sus propios valores y actitudes.

## 5.8.- LIMITACIONES Y PRINCIPALES SESGOS

La mayoría de los problemas que pueden comprometer la validez interna y externa de nuestro trabajo han sido señalados y discutidos previamente. De una forma resumida, los hemos clasificado en sesgos de selección e información, y factores de confusión<sup>203</sup>.

### 5.8.1.- Potenciales sesgos de selección

Se ha descrito el ámbito, la forma de identificación de los pacientes y los criterios de inclusión y exclusión, que limitan la generalización de los resultados a pacientes de similares características y en ámbitos semejantes. A pesar de ello, el sesgo de selección es, a nuestro juicio, menor que en series que incluyen los casos quirúrgicos o de biopsia.

Algunos factores han cambiado a lo largo del tiempo, y hemos demostrado una tendencia temporal de aumento de la proporción de NPS malignos; estos cambios no deben comprometer la validez de la regla clasificadora obtenida ni la de las conclusiones alcanzadas.

Puede existir un sesgo de Berkson, que explicaría la discordancia con otros trabajos al no encontrar asociación independiente entre tabaquismo y malignidad del nódulo, cuando se analiza en presencia de otras variables predictivas. Ello no sólo no limita nuestros resultados y conclusiones, sino que ha permitido identificarlo y postularlo. Su importancia es extraordinaria, pues este sesgo de selección afecta a muchos entornos de atención hospitalaria y Servicios especializados<sup>203</sup>, y señala que en estos pacientes, la ausencia de tabaquismo no

debe dar una falsa seguridad en el carácter benigno del NPS, sino que hay otros predictores más potentes.

### **5.8.2.- Potenciales sesgos de información**

Hemos señalado las limitaciones en el registro de algunas variables, en particular en la definición de bordes y en la evaluación de la clínica constitucional. Se ha limitado al máximo haciendo un análisis interobservador de las características radiológicas, y examinando la radiografía con anterioridad al análisis de otros registros clínicos.

El índice de pérdidas por falta de diagnóstico es pequeño y no influye en los resultados obtenidos.

### **5.8.3.- Potenciales factores de confusión**

Entre las variables medidas, se ha testado interacción y confusión en un análisis previo (tabla Xa y Xb). En el diseño del análisis multivariable se ha prestado especial atención a la identificación de variables de confusión y se han creado términos de interacción, sin que se identifique ninguno de estos fenómenos con influencia suficiente como para comprometer los resultados. Hay una discreta colinealidad entre diámetro y diámetro al cuadrado, pero que no produce inestabilidad en el modelo. Se ha realizado un diagnóstico de regresión e identificado y comprobado los casos con mucha influencia o valores extremos.

Entre las variables potencialmente explicativas, no recogidas e integradas en el modelo, está el tiempo de duplicación. Por ello, no es correcto aplicar la regla de

clasificación obtenida a nódulos recientes o con aumento del tamaño radiológico. Tampoco puede usarse en pacientes con comorbilidad o antecedentes neoplásicos, pues fueron excluidos ya en la fase de diseño.

---

## **CONCLUSIONES**

## **6.- CONCLUSIONES**

El nódulo pulmonar solitario es una patología radiológica frecuente. Su estudio por técnicas no invasoras, en muchas ocasiones no permite un diagnóstico definitivo de malignidad o benignidad, y médico y paciente deben optar por una estrategia de estudio y tratamiento que puede variar, en su utilidad, según la probabilidad de malignidad estimada del nódulo. Esta estimación puede hacerse empíricamente o mediante modelos desarrollados para el cálculo de la probabilidad de malignidad, según las características clínicas y radiológicas del nódulo.

Nuestro objetivo ha sido desarrollar una regla de clasificación clínica del nódulo pulmonar solitario que discrimine entre benignidad y malignidad, en función de las características clínicas y radiológicas obtenidas en el momento de la primera valoración del paciente.

El ámbito del estudio ha sido un Servicio de atención especializada neumológica en un hospital terciario, el Hospital Universitario 12 de Octubre, durante un periodo de 20 años. Los análisis se han efectuado mediante un análisis multivariable de regresión logística, al adaptarse al concepto biológico de malignidad o benignidad del nódulo, y a la restricción numérica, entre 0 y 1, de la probabilidad.

Nuestra población la constituyen pacientes con nódulo pulmonar solitario de hasta 60 mm de diámetro, identificado en la radiografía simple de tórax, no calcificado, sin evidencia de crecimiento, sin neoplasia previa o sincrónica a la detección del nódulo, y valorado clínicamente en un Servicio hospitalario de Neumología que atiende una población con pirámide etaria



estacionaria y predominantemente urbana.

De nuestros resultados, podemos extraer las siguientes **conclusiones:**

**Primera:** La población seleccionada de pacientes con nódulo pulmonar solitario está constituida por pacientes a los que se les ha efectuado una radiografía torácica por indicación médica (94,5% de los casos). Su edad media es de 56,3 años y más de la mitad tiene una edad comprendida entre 50 y 70 años; hay un predominio de varones (77,5%) y de fumadores o exfumadores (54,8 y 19% respectivamente); el 45,8% de los pacientes presenta bronquitis crónica y la mayoría (71,5%) no tiene síntomas relacionados con el nódulo. El diámetro medio de los nódulos es 30 mm y la mediana, 28 mm; se localizan predominantemente en lóbulos superiores o medio (71,5% de los casos); el 65,1% de los nódulos tiene mala definición de bordes y el 62,8% no tienen forma esférica.

**Segunda:** La prevalencia de malignidad en esta serie es del 44,1%. Los nódulos malignos son, en su mayoría (93,5%), carcinomas broncogénicos; la frecuencia de metástasis es baja. Entre los nódulos benignos, predominan aquellos así diagnosticados por estabilidad radiológica (56,7%), los nódulos tuberculosos (16,5%) y los hamartomas (8,8%).

**Tercera:** Se ha demostrado asociación, en el análisis bivariable, entre el carácter maligno del nódulo y la edad, el

sexo varón, el hábito tabáquico, la presencia de bronquitis crónica, la presencia de clínica y de clínica constitucional, el diámetro del nódulo, la mala definición de sus bordes, la falta de esfericidad, la ausencia de calcificación radiológica y un resultado negativo de la prueba de la tuberculina.

El diámetro tiene una relación cuadrática con la categoría diagnóstica o malignidad del nódulo pulmonar.

Se han examinado potenciales efectos de interacción y confusión entre las variables predictivas, para su consideración y tratamiento en el análisis multivariable.

**Cuarta:** Las variables predictivas del carácter maligno o benigno del nódulo, que se mantienen como asociadas a la categoría diagnóstica, de forma independiente, en el análisis logístico multivariable, son, por orden de influencia: el diámetro máximo del nódulo, la definición de sus bordes, la edad del paciente y la presencia de clínica constitucional. El diámetro se asocia, también, como un término cuadrático.

**Quinta:** El modelo logístico, ajustado sobre un 65% de la muestra, es eficaz ( $\chi^2 = 147,3$ ;  $p < 0,0001$ ;  $R^2 = 0,641$ ), bien calibrado (test de Hosmer-Lemeshow = 3,156;  $p = 0,92$ ) y muy discriminante entre malignidad y benignidad del nódulo pulmonar solitario (D de Somers = 0,832;  $c = 0,916$ ).

**Sexta:** La validación estadística, efectuada sobre el 35% de la muestra que no participó en el ajuste del modelo, es muy satisfactoria en términos de calibración y discriminación (test de

Hosmer-Lemeshow = 13,54;  $p = 0,09$ ; D de Somers = 0,891;  $c = 0,945$ ).

**Séptima:** Se ha obtenido una regla de clasificación, basada en un modelo logístico ajustado sobre el total de los efectivos muestrales, al haberse demostrado la validez estadística del modelo.

**Octava:** El modelo ajustado sobre el subconjunto de pacientes con nódulos de hasta 30 mm de diámetro conserva las mismas variables predictivas, salvo clínica constitucional y el término cuadrático del diámetro, y consigue una regla de clasificación similar, en sus estimaciones sobre esta población, a la obtenida con el modelo sobre la muestra total.

---

## **TABLAS Y FIGURAS**

**Tabla I: Etiología del nódulo pulmonar solitario****Nódulos Benignos:****Granulomas infecciosos:**

tuberculosis, histoplasmosis,  
*coccidiomycosis*, sífilis,  
 brucelosis.

**Parásitos:**

*Ascaris*, *Toxocara*,  
*Echinococcus*, *Dirofilaria*,  
*Paragonimus*, *Pneumocystis*.

**Micetoma****Neumonía redonda****Absceso pulmonar****Bronquiectasia****Neumonía organizada****Lesiones congénitas:**

atresia bronquial, hipoplasia,  
 malformación adenomatoidea,  
 sequestro pulmonar,  
 quiste broncogénico.

**Patología vascular:**

malformación arteriovenosa,  
 aneurisma arterial, variz  
 pulmonar.

**Granulomatosis de Wegener****Granuloma eosinófilo****Sarcoidosis****Nódulo reumatoide****Pseudogranuloma**

(granuloma de células  
 plasmáticas)

**Tumor inflamatorio****Silicoma y silicoantracoma****Hamartoma****Amiloidoma**

**Tumores benignos:** lipoma,  
 leiomioma, quemodectoma,  
 fibroma, condroma,  
*hemangiopericitoma*  
 hemangioma, papiloma,  
 neurofibroma.

**Ganglio intrapulmonar****Endometrioma****Infarto pulmonar****Atelectasia redonda****Hematoma****Contusión****Impacto mucoso****Neumonía lipoidea****Neumatocele o bulla rellenos****Nódulos malignos:****Carcinoma broncogénico:**

adenocarcinoma,  
*epidermoide*,  
 células grandes,  
 células pequeñas

**Carcinosarcoma****Sarcoma pulmonar****Melanoma pulmonar****Hemangioendotelioma****Plasmocitoma****Carcinoide****Linfoma pulmonar****Metástasis pulmonar**

**Tabla II: Razones de probabilidad de malignidad asociadas a algunas variables predictivas**

Razones de probabilidad (RP) de malignidad según las estimaciones hechas por Cummings<sup>12</sup> sobre datos de la literatura.

Variable	RP	Variable	RP
<b>Prevalencia:</b>			
Examen en salud	0,1	<b>Edad (años):</b>	
Indicación médica	0,7	<36	0,1
		36-44	0,3
		45-49	0,7
<b>Diámetro (mm):</b>		50-59	1,5
<15	0,1	60-69	2,1
15-22	0,5	70-83	5,7
23-32	1,7		
33-42	4,3		
43-52	6,6		
53-60	29,4		
<b>Tabaquismo activo:</b>		<b>Tabaquismo:</b>	
(cigarrillos/día)		Nunca	0,15
1-9	0,3	Puros o pipa	0,3
10-20	1	Ocasional	1,5
21-40	2	<b>Exfumador (años)</b>	
>40	3,9	<4	1,4
		4-6	1
		7-12	0,5
		>12	0,1

**Tabla III: Edad estratificada**

Estratificación de la edad según los valores de los cuartiles, redondeados a los valores decádicos próximos. n: número de casos

Grupo (años)	n	Edad media	Rango
<50	89 (25,6%)	36,3 ± 10,2	14-49
50-59	96 (27,7%)	54,4 ± 2,5	50-59
60-69	99 (28,5%)	64,5 ± 2,7	60-69
≥70	63 (18,2%)	74,7 ± 3,7	70-87

**Tabla IV: Distribución de casos en función del hábito tabáquico**

Distribución de los casos según el hábito tabáquico; se muestra la edad media y el sexo de los pacientes en cada estratos.

	n	Varones	Mujeres	Edad (media $\pm$ DE)
No fumadores	91	23	68	52,6 $\pm$ 17,1
Fumadores	190	181	9	55 $\pm$ 13,7
Exfumadores	66	65	1	65,4 $\pm$ 9,9
Total	347	269	78	56,3 $\pm$ 14,7



**Tabla V: Distribución de casos según los paquetes/año fumados**

Distribución de casos en función de los paquetes/año fumados agrupados en tres estratos. Se muestra la edad media y sexo de los pacientes en cada estrato. Paq/año: paquetes/año.

	<b>n (%)</b>	<b>Paq/año (media)</b>	<b>Edad (media)</b>	<b>Varones Mujeres</b>
<b>No fumadores</b>	91 (26,2%)	0	52,6	23/68
<b>≤ 46 paq/año</b>	134 (38,6%)	27,3	51,9	124/10
<b>&gt; 46 paq/año</b>	122 (35,2%)	72,5	64,1	122/0

**Tabla VI: Distribución de casos según el tamaño del nódulo**

Distribución de los casos según el tamaño, o diámetro máximo del nódulo estratificado.

Tamaño	n	Diámetro medio $\pm$ DE
0-20 mm	103 (29,6%)	15,7 $\pm$ 3,6
21-30 mm	105 (30,3%)	25,9 $\pm$ 3,1
>30 mm	139 (40,1%)	43,6 $\pm$ 8,2

Tabla VII: Etiología de los nódulos en esta serie

<b>Nódulos malignos (44,1%)</b>	153	
<b>Carcinoma broncogénico:</b>	143	93,5%
Epidermoide	58	
Adenocarcinoma	51	
Células grandes	24	
Células pequeñas	3	
Otros o no especificado	7	
<b>Carcinoide</b>	6	3,9%
<b>Metástasis</b>	4	2,6%
<b>Nódulos benignos (55,9%)</b>	194	
<b>Etiología no concretada</b>	110	56,7%
<b>Tuberculosis</b>	32	16,5%
<b>Hamartomas</b>	17	8,8%
<b>Hidatidosis</b>	13	6,7%
<b>Otras infecciones:</b>	10	5,2%
Aspergiloma	3	
Absceso	2	
Neumonía organizada	2	
Cavidad complicada	2	
Bronquiectasia	1	
<b>Malformaciones</b>	7	3,6%
Malformación arteriovenosa	3	
Hipoplasia pulmonar	1	
Secuestro intralobar	1	
Malformación adenomatoidea	1	
Quiste broncogénico	1	
<b>Fibrosis inespecífica</b>	3	1,5%
<b>Infarto pulmonar</b>	1	0,5%
<b>Hemangioma esclerosante</b>	1	0,5%

**Tabla VIIIa: Relación entre las variables independientes nominales y la categoría diagnóstica. Variables asociadas significativamente**

Abreviaturas: ver tabla VIIIc

Variable		n	%m.	OR (IC95)	$\chi^2$	p	$\phi^2$	$\lambda$
<b>Sexo</b>	V	269	49,4					
	M	78	25,6	2,8 (1,6-5,2)	14,5	0,0002	0,04	0
<b>Tabaco</b>	Sí	256	49,2					
	No	91	29,7	2,3 (1,3-4)	10,7	0,001	0,03	0
<b>BC</b>	Sí	159	54,7					
	No	188	35,1	2,2 (1,4-3,5)	13,5	0,0002	0,04	0,1
<b>Clínica</b>	Sí	99	61,6					
	No	248	37,1	2,7 (1,7-4,4)	17,2	0,0001	0,05	0,15
<b>Clínica focal</b>	Sí	87	58,6					
	No	260	39,2	2,2 (1,3-3,7)	9,9	0,002	0,03	0,1
<b>C. cons.</b>	Sí	26	88,5					
	No	321	40,5	11,3 (4-30,7)	24,3	0,0001	0,06	0,13
<b>Bordes</b>	No	226	65					
	Sí	121	5	35,7 (14,8-102)	136	0,0001	0,34	0,44
<b>Esfer.</b>	No	218	62,8					
	Sí	129	12,4	12 (6,4-22,7)	91,8	0,0001	0,24	0,37
<b>Calcif.</b>	No	338	45					
	Sí	9	11,1	6,5 (1,1-143)	4,77	0,04	0,01	0

**Tabla VIIIb: Relación entre las variables independientes ordinales y la categoría diagnóstica**

Abreviaturas: ver tabla VIIIc

Variable		n	% m.	$\chi^2$	$\chi^2$ MH	p	$\phi^2$	$\lambda$
<b>Año</b>	74-79	80	33,8					
	80-84	90	37,8					
	85-88	91	48,4					
	89-94	86	55,8	10,4	10,1	0,002	0,03	0,06
<b>Grupo etario</b>	<50	89	19,1					
	50-59	96	37,5					
	60-69	99	53,5					
	≥ 70	63	74,6	54,1	51,3	0,0001	0,15	0,25
<b>Tabaco</b>	No	91	29,7					
	fum.	190	46,8					
	exfum	66	56,1	12,4	11,5	0,0007	0,04	0,05
<b>Tabaco (paq/año)</b>	0	91	29,7					
	≤ 46	134	35,1					
	> 46	122	64,8	33,5	28,3	0,0001	0,09	0,23
<b>Tamaño</b>	≤ 20	103	7,8					
	21-30	105	41					
	> 30	139	73,4	117	103,6	0,0001	0,29	0,42
<b>PPD</b>	Neg.	95	54,7					
	No H.	69	53,6					
	Pos.	183	35	13,1	11,4	0,0008	0,04	0,09

**Tabla VIIIc: Relación entre las variables independientes nominales y la categoría diagnóstica.**

**Variables sin asociación significativa**

n: número de casos; %m.: proporción de NPS malignos; OR: Odds Ratio; IC95: intervalos de confianza al 95%; Tipo indic.: tipo de indicación de la radiografía; Méd.: indicación médica; Ex.S.: examen de salud; Loc.: localización; Sup.: superior; Inf.: inferior; Der.: derecha; Izq.: izquierda; BC: bronquitis crónica; Calcif.: calcificación; C. cons.: clínica constitucional; EE: error estándar; Esfer.: esfericidad; Exfum.: exfumadores; Fum.: fumadores; M: mujeres; V: varones. Para otros símbolos y definiciones ver el índice de abreviaturas en las páginas iniciales

Variable		n	%m.	OR (IC95)	$\chi^2$	p	$\phi^2$	$\lambda$
<b>Tipo indic.</b>	Méd.	328	44,2	1,1 (0,4-3,1)	0,03	0,86	0,00	0
	Ex.S.	19	42,1					
<b>Loc.</b>	Sup.	248	46	1,3 (0,8-2,2)	1,24	0,26	0,004	0
	Inf.	99	39,4					
<b>Loc.</b>	Der.	178	45,5	1,1 (0,7-1,8)	0,3	0,58	0,00	0
	Izq.	169	42,6					
<b>Cavitación</b>	Sí	34	47,1	0,9 (0,4-1,9)	0,13	0,71	0,00	0
	No	313	43,8					
<b>Otras lesiones</b>	No	249	46,2	1,4 (0,8-2,3)	1,58	0,21	0,04	0,1
	Sí	98	38,8					

**Tabla IX: Diferencia de medias de edad y de diámetro, en función de la categoría diagnóstica**

Variable	n	media $\pm$ DE	t	p
<b>Edad</b>				
<b>malignos</b>	153	62,85 $\pm$ 10,7	8,28	0,0001
<b>benignos</b>	194	51,2 $\pm$ 15,5		
<b>Diámetro</b>				
<b>malignos</b>	153	38,24 $\pm$ 11,3	12,34	0,0001
<b>benignos</b>	194	23,48 $\pm$ 10,7		

**Tabla Xa: Análisis de interacción y confusión entre las principales variables nominales estudiadas**

Se ha asumido confusión potencial cuando la diferencia entre ORc y ORp difería más de un 20%. VP: variable predictora; VC: variable de confusión; VI: variable de interacción; ORc: Odds Ratio crudo; ORp: Odds Ratio ponderado de VP y categoría diagnóstica, controlando por la VC o la VI, según método de Maentel-Haenszel. TH (p): p asociada al valor  $\chi^2$  del test de homogeneidad (Bartlett). Otras abreviaturas: ver tabla VIIIc.

VP/VC o VI	ORc	ORp	TH (p)	Comentario
<b>Sexo / Bordes</b>	2,84	2,06	0,06	Confusión potencial
<b>Tabaquismo / Sexo</b>	2,30	1,31	0,11	Confusión potencial
<b>Tabaquismo / BC</b>	2,3	1,69	0,39	Confusión potencial
<b>Tabaquismo / Bordes</b>	2,3	1,55	0,04	Interacción y confusión
<b>BC / Grupo etario</b>	2,23	1,44	0,92	Confusión potencial
<b>BC / Sexo</b>	2,23	1,74	0,46	Confusión potencial
<b>Clínica / Tamaño</b>	2,72	1,15	0,73	Confusión potencial
<b>Clínica / Bordes</b>	2,72	1,68	-	Celdas con valor 0
<b>Clínica / Esfer.</b>	2,72	1,61	0,62	Confusión potencial
<b>Bordes / Tamaño</b>	35,7	17,8	0,68	Confusión potencial
<b>Bordes / Esfer.</b>	35,7	20,3	0,1	Confusión potencial
<b>Esfer. / Tamaño</b>	11,95	5,7	0,92	Confusión potencial
<b>Esfer. / Bordes</b>	11,95	3,88	0,1	Confusión potencial



**Tabla Xb: Resultado del análisis de interacción y confusión entre las principales variables estudiadas**

En filas se disponen las variables predictivas y en columnas las potenciales variables de confusión e interacción. La variable clínica ha sido estudiada también como clínica constitucional sin que existan diferencias. Las celdas vacías indican que no hay interacción ni confusión. C: confusión potencial; I: interacción potencial; \*: imposible evaluar interacción por valores cero en algunas de las celdas. Otras abreviaturas: ver tabla VIIIc.

	Grupo etario	Sexo	Tabaco	BC	Clínica	Tamaño	Loc. Sup.	Bordes	Esfer.
Sexo								C	
Tabaco		C		C				I, C	
BC	C	C							
Clínica						C		*, C	C
Bordes			I		*	C			C
Esfer.						C		C	

**Tabla XI: Edad estratificada, odds y logit correspondiente a cada estrato**

Se ha estratificado dividiendo la muestra en siete grupos. La mediana de edad de cada intervalo se muestra en la columna izquierda. El primer estrato se toma como referencia (Odds Ratio (OR) = 1). Para valorar la linealidad se calcula el logaritmo del Odds Ratio (LnOR). La función resultante es lineal (fig. 13).

Edad	Benignos	Malignos	OR	LnOR
31,5	50	6	1	0
48	37	19	4,28	1,45
55	31	19	5,1	1,63
60	26	24	7,69	2,04
65	25	32	10,67	2,37
71	19	28	12,28	2,51
77	6	25	34,72	3,55

**Tabla XII: Diámetro estratificado, odds y logit correspondiente a cada estrato**

Se ha estratificado dividiendo la muestra en siete grupos. El diámetro correspondiente a la mediana de cada intervalo se muestra en la columna izquierda. El primer estrato se toma como basal (Odds Ratio (OR) = 1). Para ver la linealidad se calculan sus logaritmos (LnOR). La función resultante es cuadrática (fig. 16).

Diámetro	Benignos	Malignos	OR	LnOR
15	67	1	1	0
20	32	8	16,75	2,82
24	37	17	30,8	3,43
30	24	28	78,2	4,36
36	19	40	141,1	4,95
47	11	35	213,2	5,36
55	4	24	402	6

**Tabla XIII: Distribución de las principales variables en las muestras de ajuste y validación**

<b>MUESTRAS: VARIABLES</b>	<b>AJUSTE n = 225</b>	<b>VALIDACION n = 122</b>
<b>Malignos %</b>	45,78	41
<b>Grupo etario %</b>	24,4; 28,9; 29,8; 16,9	27,9; 25,4; 26,2; 20,5
<b>Sexo varón %</b>	77,3	77,9
<b>Tabaquismo %</b>	72,9	75,4
<b>BC %</b>	46,2	45,1
<b>Clínica presente %</b>	31,56	23
<b>C. cons. %</b>	9,78	3,3
<b>Tamaño %</b>	28; 30,2; 41,8	32,8; 30,3; 36,9
<b>Bordes, no %</b>	67,1	61,5
<b>Esfericidad, no %</b>	64,4	59,8
<b>Cavitación %</b>	12	5,8
<b>PPD positivo %</b>	55,1	48,4
<b>Localización sup. %</b>	69,8	74,6
<b>Edad (media ± DE)</b>	56,95 ±13,8	55,22 ±16,3
<b>Diámetro (media ± DE)</b>	30,23 ±12,8	29,56 ±13,9

**Tabla XIV: Modelos logísticos obtenidos con cada una de las variables independientes, de forma individual**

<b>VARIABLE</b>	<b>Coefficiente</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>p</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
<b>Edad</b>	0,06	24,4	0,0001	0,17
<b>Grupo etario</b>	0,765	30,5	0,0001	0,17
<b>Sexo</b>	-0,898	7,3	0,007	0,04
<b>Tabaquismo</b>	0,644	4,4	0,036	0,02
<b>Paquetes/año</b>	0,584	11,5	0,0007	0,07
<b>BC</b>	0,756	7,8	0,005	0,05
<b>Clínica</b>	1,053	13,0	0,0003	0,07
<b>C. constitucional</b>	2,194	17,4	0,0001	0,10
<b>Diámetro</b>	0,112	50,4	0,0001	0,38
<b>Diámetro cuadrado</b>	0,0015	41,2	0,0001	0,33
<b>Tamaño</b>	1,618	72,3	0,0001	0,37
<b>Localización Superior</b>	0,441	2,3	0,13	0,01
<b>Bordes</b>	3,506	84,7	0,0001	0,42
<b>Esfericidad</b>	2,527	60,8	0,0001	0,32
<b>PPD</b>	0,862	10,1	0,001	0,06

**Tabla XV: Modelo logístico inicial, y sucesivos tras la eliminación de variables no explicativas**

En columnas, se disponen los diferente modelos obtenidos al eliminar, en grupos, variables no explicativas, no asociadas a la categoría diagnóstica. En filas se muestran los coeficientes y valor de p asociados a cada variable, y en las filas inferiores, los valores globales de cada modelo. Abreviaturas: ver tabla VIIIc

Coeficientes (p)

<b>Constante</b>	-12,468 (0,0001)	-13,16 (0,0001)	-13,291 (0,0001)	-13,35 (0,0001)
<b>Bordes-tabaco</b>	1,589 (0,25)			
<b>Bordes-esfer.</b>	-0,126 (0,94)			
<b>Tabaquismo</b>	-1,162 (0,42)	0,243 (0,73)		
<b>BC</b>	0,204 (0,68)	0,166 (0,73)		
<b>Sexo</b>	-0,16 (0,83)	-0,272 (0,72)		
<b>Loc. Sup.</b>	0,236 (0,63)	-0,217 (0,66)		
<b>PPD</b>	0,260 (0,54)	0,214 (0,60)		
<b>Esfericidad</b>	0,721 (0,61)	0,602 (0,32)	0,543 (0,35)	
<b>C. cons.</b>	1,488 (0,072)	1,49 (0,072)	1,479 (0,069)	1,546 (0,058)
<b>Bordes</b>	1,528 (0,16)	2,253 (0,0017)	2,25 (0,0012)	2,599 (0,0001)
<b>Edad</b>	0,056 (0,0015)	0,058 (0,0009)	0,06 (0,0002)	0,06 (0,0002)
<b>Diámetro<sup>2</sup></b>	-0,005 (0,0016)	-0,005 (0,0016)	-0,005 (0,0013)	-0,005 (0,0011)
<b>Diámetro</b>	0,399 (0,0003)	0,401 (0,0002)	0,402 (0,002)	0,408 (0,0001)
<b>-2LogL</b>	160,2	161,7	162,4	163,3
<b><math>\chi^2</math></b>	150,11	148,64	147,9	147,03
<b>p</b>	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
<b>R<sup>2</sup></b>	0,65	0,65	0,64	0,64
<b>D de Somers</b>	0,84	0,84	0,83	0,83
<b>c</b>	0,92	0,92	0,92	0,92

**Tabla XVI: Modelo logístico final sobre la muestra de ajuste**

n = 225. Abreviaturas: ver tabla VIIIc.

	<b>Coefficiente (IC95%)</b>	<b>EE</b>	<b><math>\chi^2</math> (p)</b>	<b>OR (IC95%)</b>	<b>Coefficiente estandarizado</b>
<b>Constante</b>	-13,35 (-18,2--9,2)	2,26	34,77 (0,0001)		
<b>Diámetro</b>	0,408 (0,21-0,62)	0,11	14,9 (0,0001)	1,5 (1,23-1,87)	2,89
<b>Diámetro<sup>2</sup></b>	-0,005 (-0,008--0,002)	0,001	10,72 (0,0011)	0,995 (0,992-0,998)	-2,24
<b>Bordes</b>	2,599 (1,53-3,91)	0,6	19,01 (0,0001)	13,45 (4,6-50,1)	0,67
<b>Edad</b>	0,06 (0,03-0,09)	0,016	14,15 (0,0002)	1,06 (1,03-1,09)	0,46
<b>C. cons.</b>	1,546 (0,13-3,47)	0,81	3,6 (0,0578)	4,69 (1,14-32,18)	0,25

**Tabla XVII: Modelo logístico final sobre la muestra de ajuste, retirando clínica constitucional**

$n = 225$ . La  $\chi^2$  del modelo es 142,34;  $p, <0,0001$ ;  $R^2, 0,627$ ; el parámetro  $c$  es 0,906 y la  $D$  de Somers, 0,812. Abreviaturas: ver tabla VIIIc.

	<b>Coefficiente</b>	<b>EE</b>	<b><math>\chi^2</math> (p)</b>	<b>OR</b>	<b>Coefficiente estandarizado</b>
<b>Constante</b>	-13,35	2,22	36,11 (0,0001)		
<b>Diámetro</b>	0,406	0,1	15,64 (0,0001)	1,5	2,88
<b>Diámetro<sup>2</sup></b>	-0,005	0,001	11,04 (0,0009)	0,995	-2,19
<b>Bordes</b>	2,763	0,596	21,63 (0,0001)	15,85	0,72
<b>Edad</b>	0,06	0,016	14,24 (0,0002)	1,06	0,46



**Tabla XVIII: Modelo logístico final sobre la muestra de ajuste, con variables nominales y ordinales**

$n = 225$ . La  $\chi^2$  del modelo es 135,75;  $p$ ,  $<0,0001$ ;  $R^2$ , 0,606; el parámetro  $c$  es 0,905 y la  $D$  de Somers, 0,809. Tamaño: diámetro estratificado en tres grupos. Grupo etario: edad estratificada en cuatro grupos. Abreviaturas: ver tabla VIIIc.

	<b>Coefficiente</b>	<b>EE</b>	<b><math>\chi^2</math> (p)</b>	<b>OR</b>	<b>Coefficiente estandarizado</b>
<b>Constante</b>	-6,993	1	48,71 (0,0001)		
<b>Tamaño</b>	1,263	0,27	22,35 (0,0001)	3,54	0,58
<b>Bordes</b>	2,762	0,58	22,49 (0,0001)	15,8 3	0,72
<b>Grupo etario</b>	0,723	0,2	12,86 (0,0003)	2,06	0,41
<b>C. cons.</b>	1,572	0,79	3,94 (0,047)	4,82	0,26

**Tabla XIX: Diagnóstico de regresión: casos extremos o de mucha influencia**

Nº: número de caso correspondiente a las figuras 18, 19 y 20.

Otras abreviaturas: ver tabla VIIIc

Nº	Edad (años)	Diámetro (mm)	Bordes	C. cons.	Probabilidad malignidad	Diagnóstico
11	50	60	Mala	No	0,591	Epidermoide
77	65	23	Buena	No	0,071	Carcinoma
17	55	15	Mala	No	0,099	Adenocarcinoma
163	52	30	Buena	No	0,078	Carcinoide
205	70	50	Mala	No	0,915	Benigno
37	54	40	Mala	No	0,759	Hidatidosis
155	74	56	Mala	No	0,915	Tuberculosis
154	72	40	Mala	No	0,918	Tuberculosis
52	71	40	Mala	Sí	0,983	Tuberculosis
78	69	33	Mala	No	0,845	Tuberculosis
21	67	44	Mala	No	0,899	Tuberculosis
42	55	47	Mala	No	0,798	Tuberculosis

**Tabla XX: Modelo logístico ajustado sobre la muestra completa**

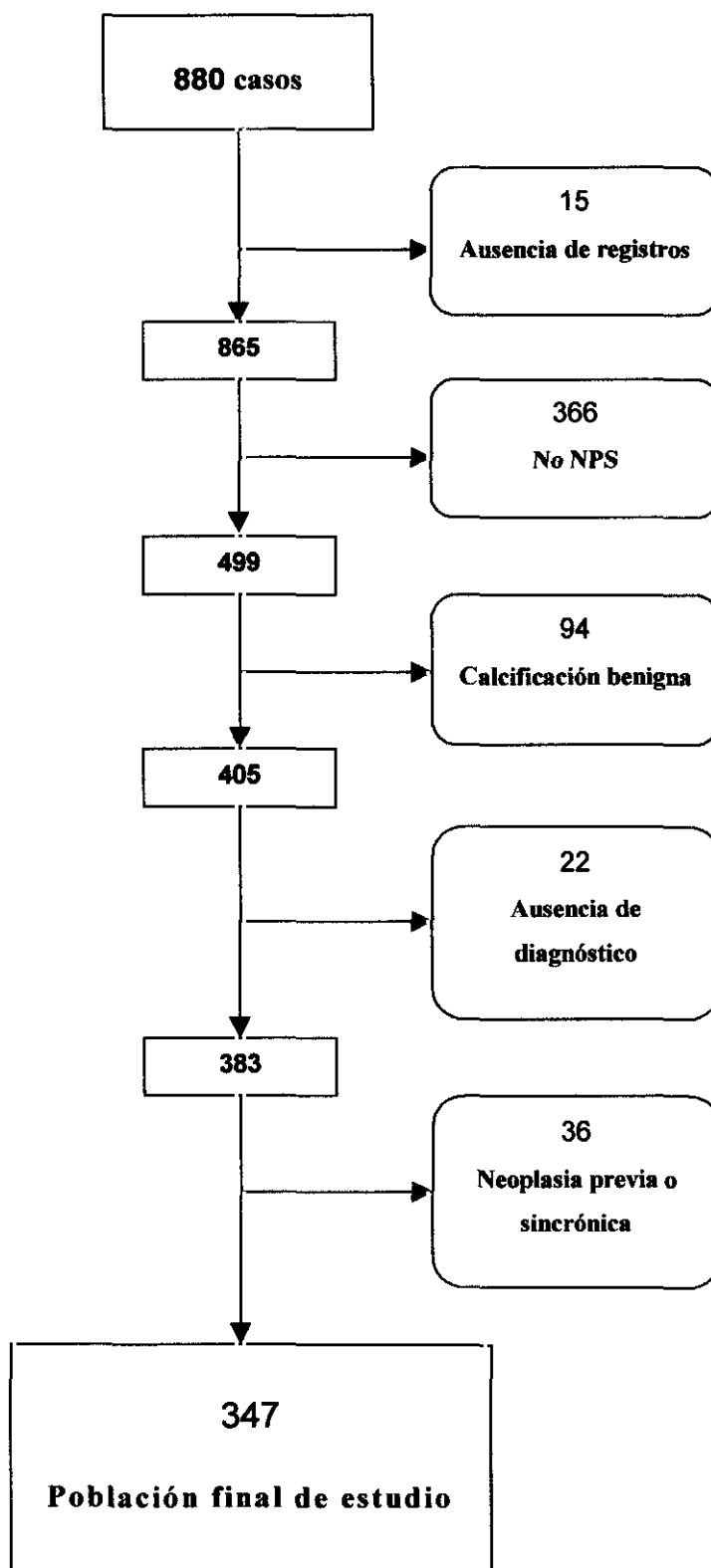
n = 347. La  $\chi^2$  del modelo es 239,83; p, <0,0001;  $R^2$ , 0,669; el parámetro c es 0,927 y la D de Somers, 0,854. Abreviaturas: ver tabla VIIIc.

	<b>Coefficiente (IC95%)</b>	<b>EE</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>OR (IC95%)</b>	<b>Coefficiente estandarizado</b>
<b>Constante</b>	-12,916 (-16,7--9,6)	1,78	52,43 (0,0001)		
<b>Diámetro</b>	0,335 (0,18-0,51)	0,08	15,94 (0,0001)	1,4 (1,2-1,66)	2,43
<b>Diámetro<sup>2</sup></b>	-0,0036 (-0,006--0,001)	0,001	9,84 (0,0017)	0,996 (0,994-0,999)	-1,77
<b>Bordes</b>	2,654 (1,77-3,7)	0,49	29,78 (0,0001)	14,21 (5,8-40,4)	0,7
<b>Edad</b>	0,072 (0,048-0,099)	0,013	30,17 (0,0001)	1,07 (1,05-1,1)	0,58
<b>C. cons.</b>	1,702 (0,33-3,6)	0,8	4,56 (0,033)	5,48 (1,4-36,6)	0,25

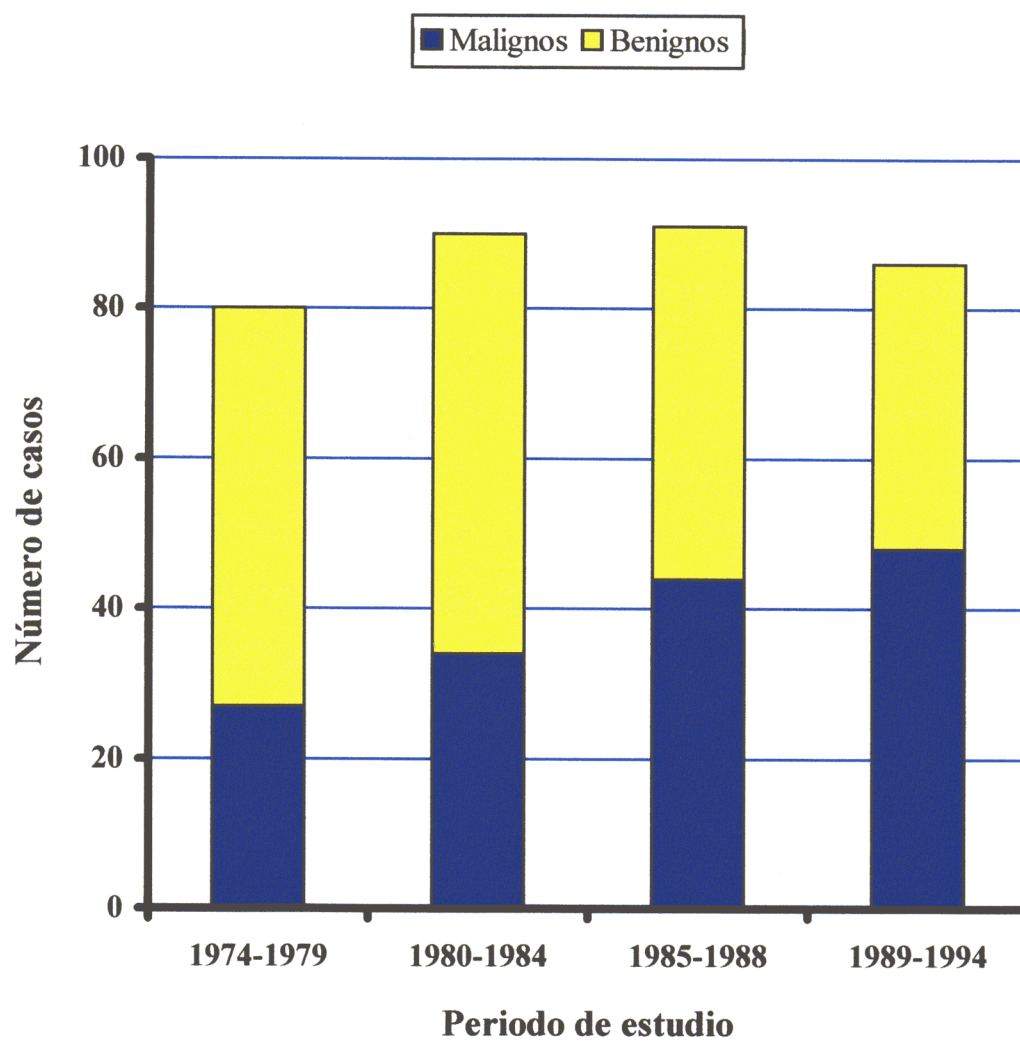
**Tabla XXI: Modelo logístico ajustado sobre el subgrupo de nódulos de hasta 30 mm de diámetro**

n = 208. La  $\chi^2$  del modelo es 98,54; p, <0,0001;  $R^2$ , 0,562; el parámetro c es 0,909 y la D de Somers, 0,817. Abreviaturas: ver tabla VIIIc.

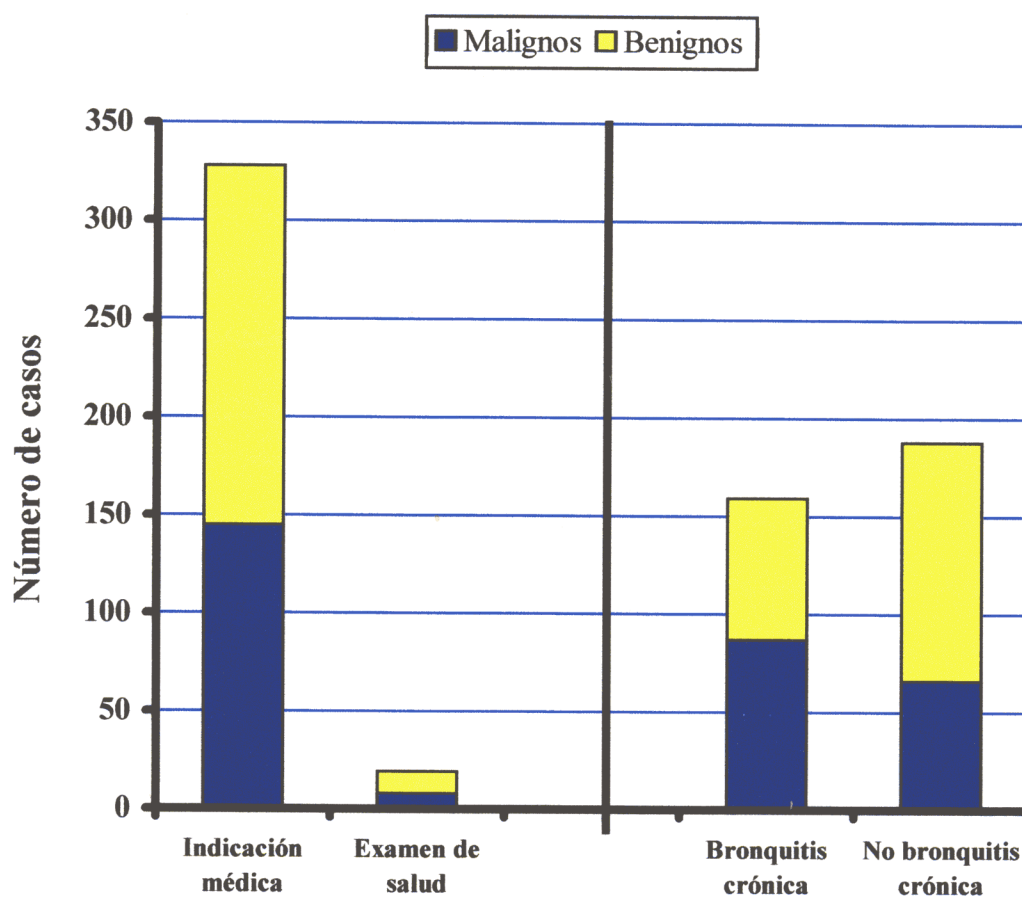
	<b>Coficiente</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>Coficiente estandarizado</b>
<b>Constante</b>	-11,885	0,0001		
<b>Diámetro</b>	0,229	0,0001	1,26	0,77
<b>Bordes</b>	2,349	0,0001	10,47	0,65
<b>Edad</b>	0,069	0,0001	1,07	0,55

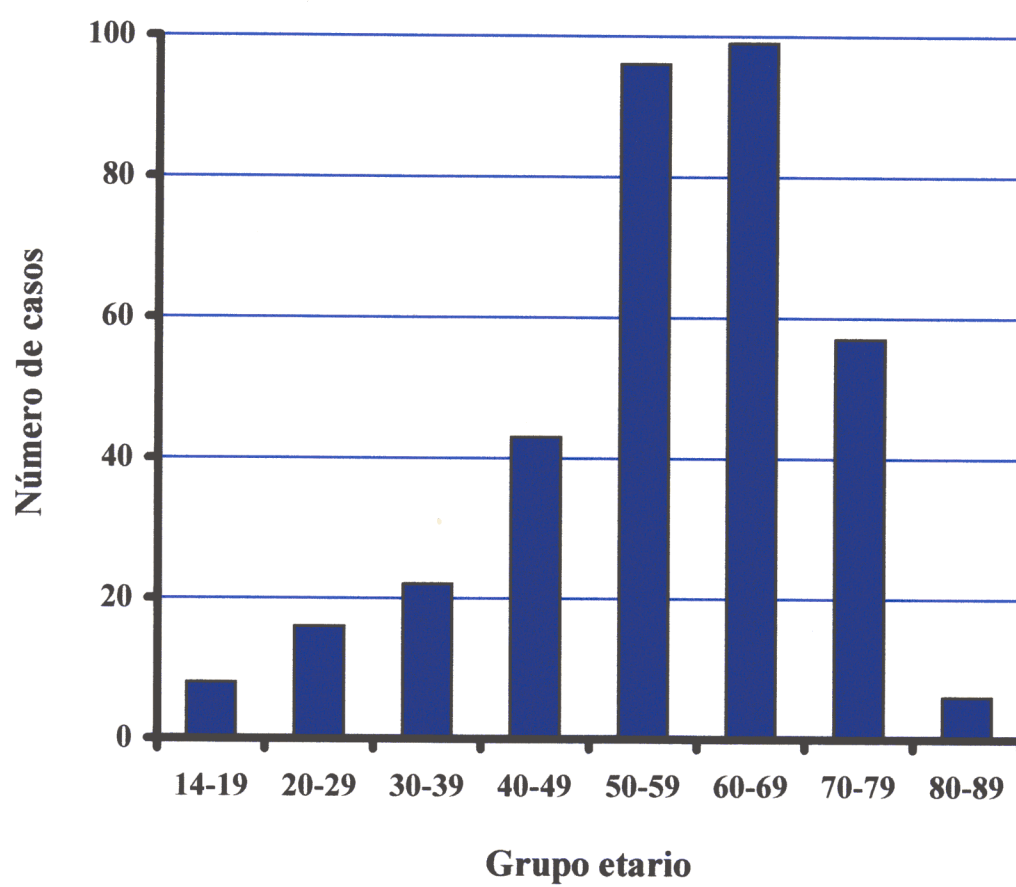
**Figura 1: Selección de los pacientes de la muestra**

**Figura 2: Distribución temporal de los casos, según la categoría diagnóstica**



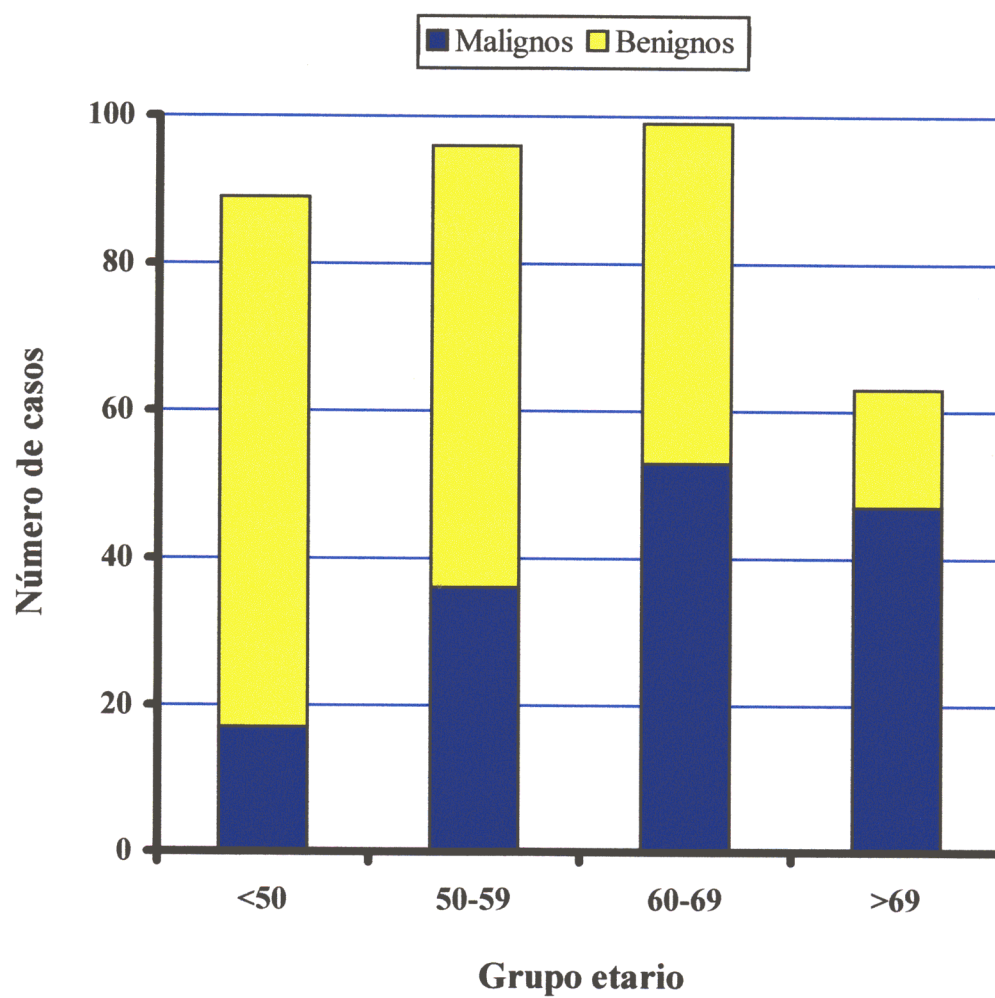
**Figura 3: Distribución de los casos según la indicación de la exploración radiológica y de la existencia de bronquitis crónica, en función de la categoría diagnóstica**



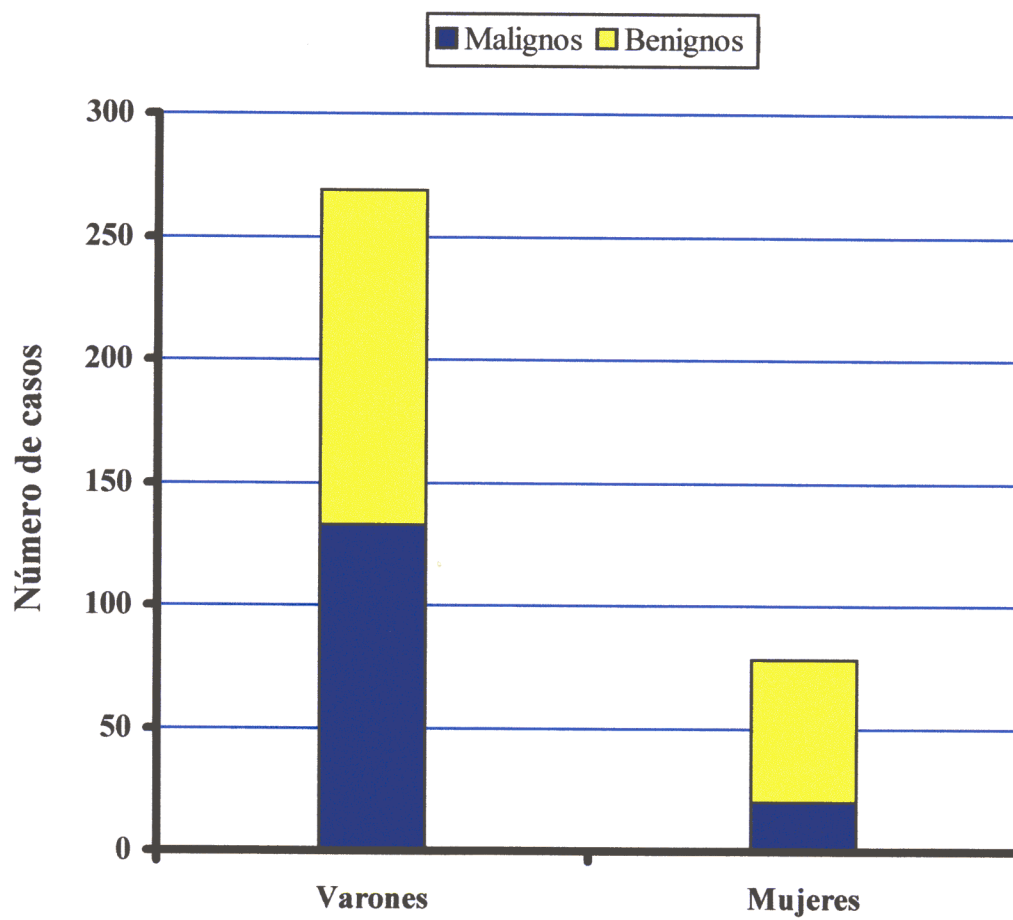
**Figura 4: Distribución de los casos por edad**



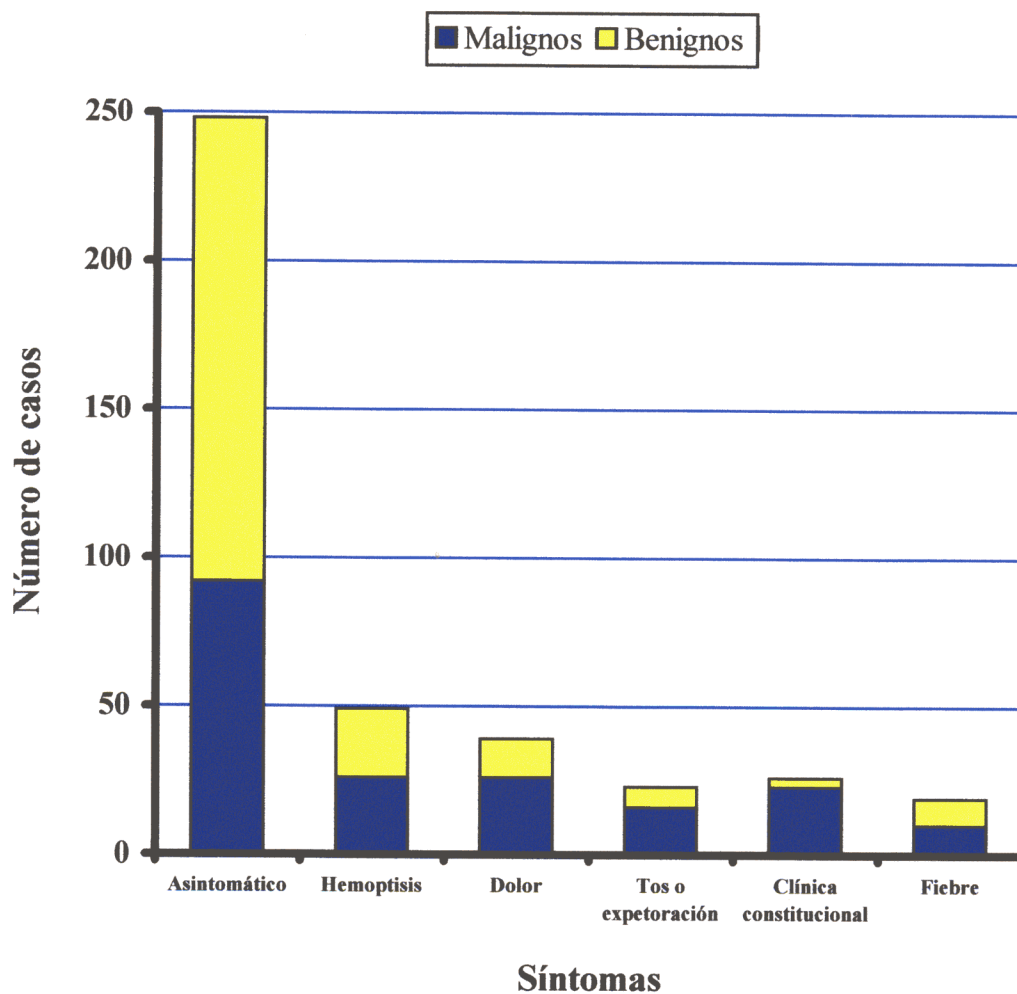
**Figura 5: Distribución de los casos según grupo etario y categoría diagnóstica**



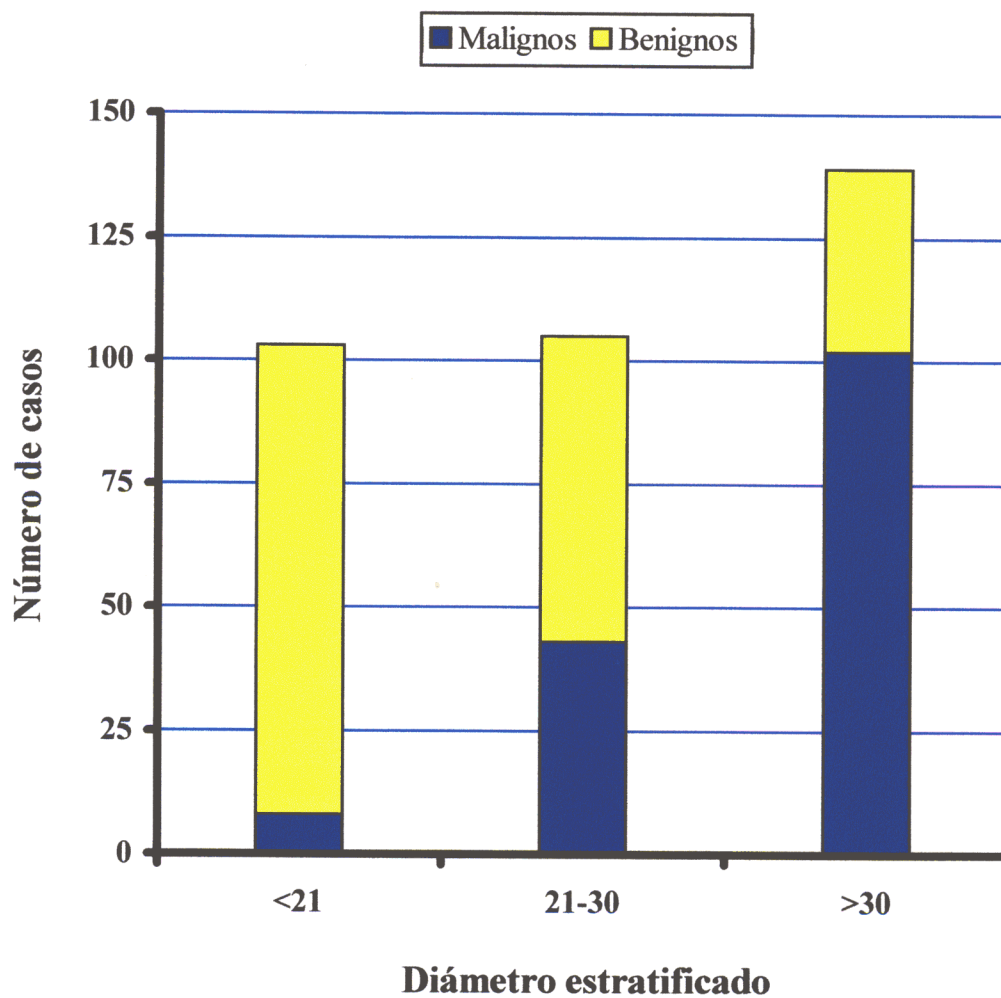
**Figura 6: Distribución de los casos según el sexo y la categoría diagnóstica**



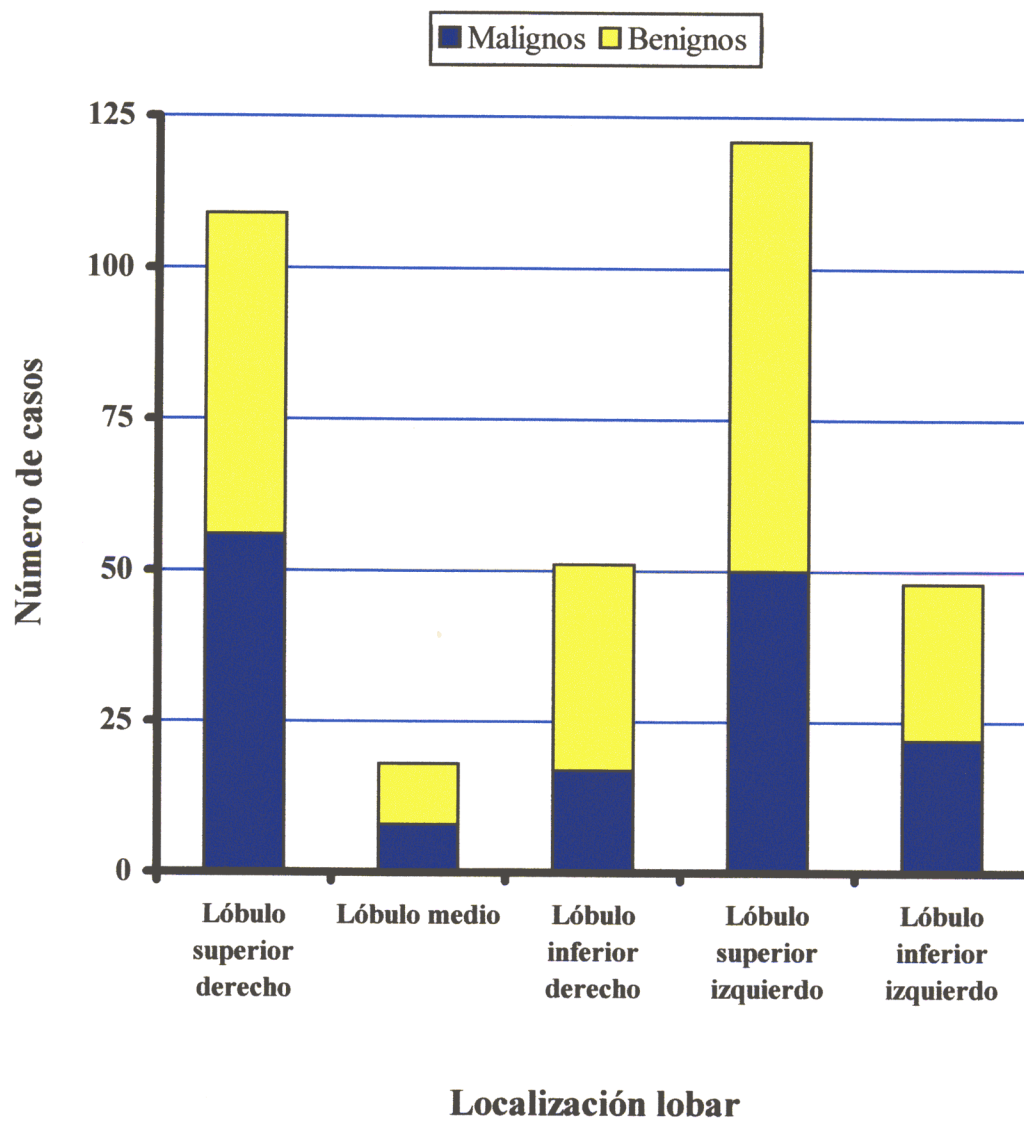
**Figura 7: Distribución de los casos según la presencia y tipo de síntomas, y la categoría diagnóstica**



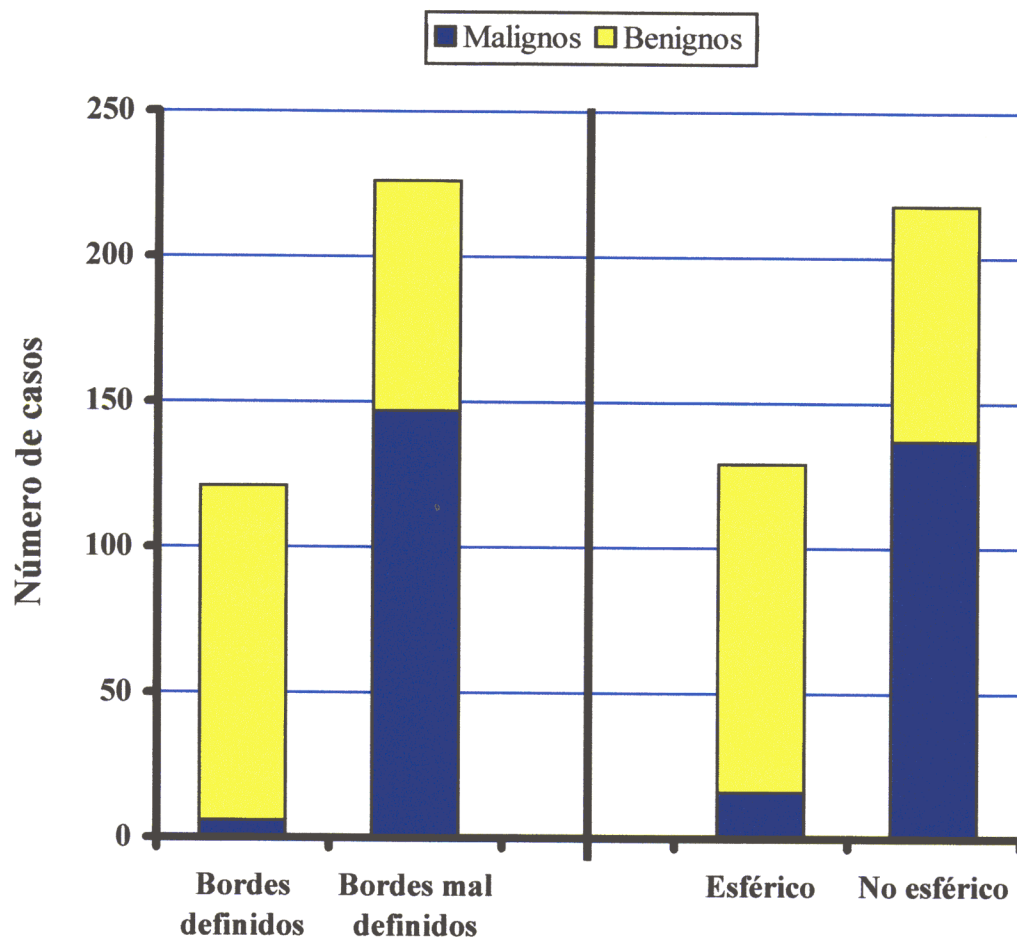
**Figura 8: Distribución de los casos según el diámetro y la categoría diagnóstica**



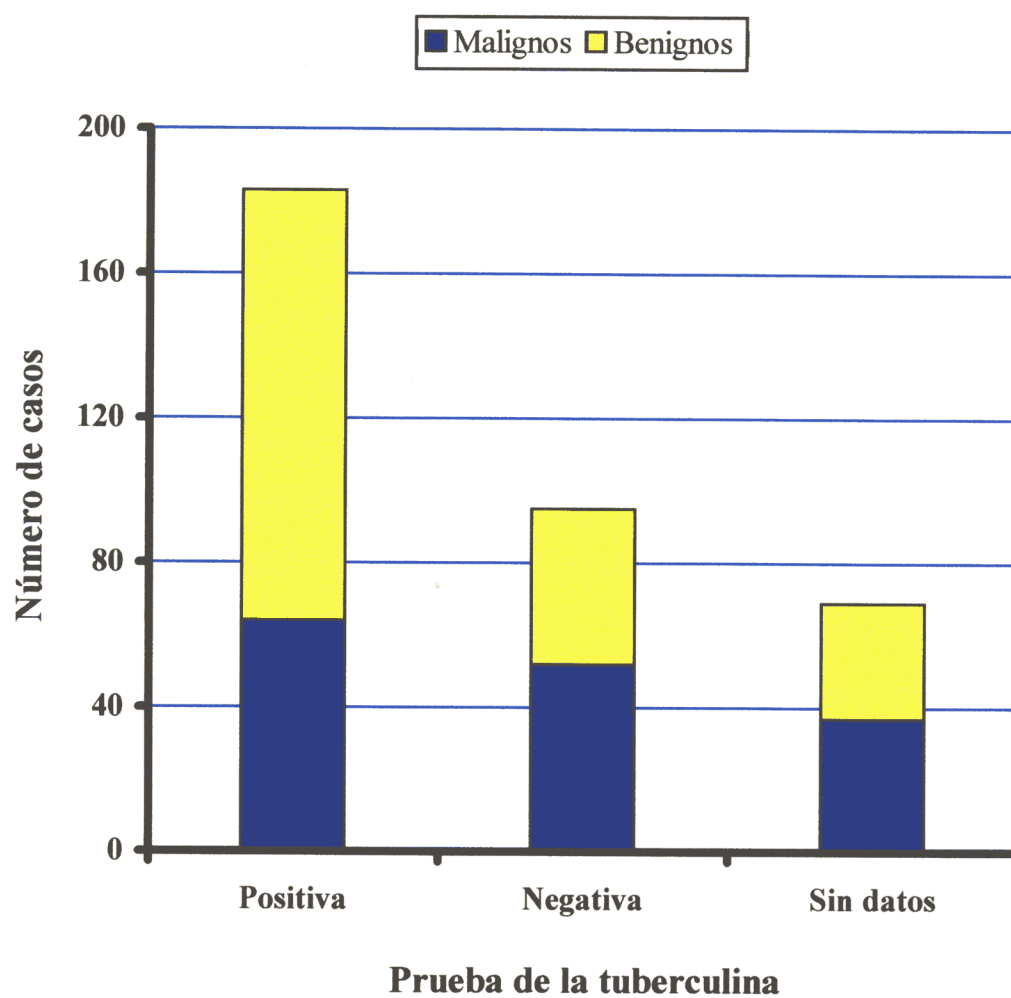
**Figura 9: Distribución de los casos según localización lobar y la categoría diagnóstica**



**Figura 10: Distribución de los casos según la definición de bordes y la esfericidad, en función de la categoría diagnóstica**

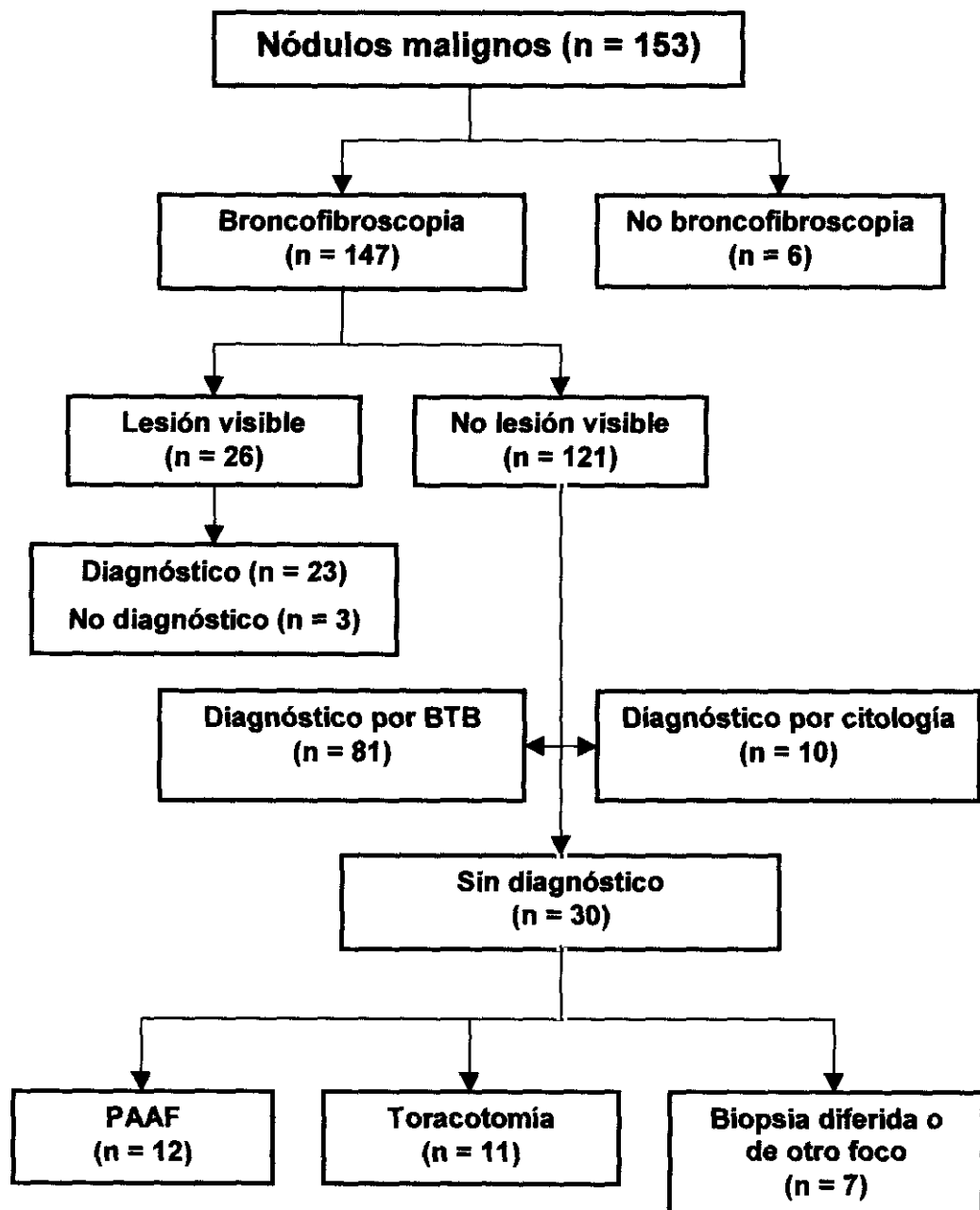


**Figura 11: Distribución de los casos según la prueba de la tuberculina y la categoría diagnóstica**



**Figura 12: Métodos de diagnóstico en los nódulos malignos**

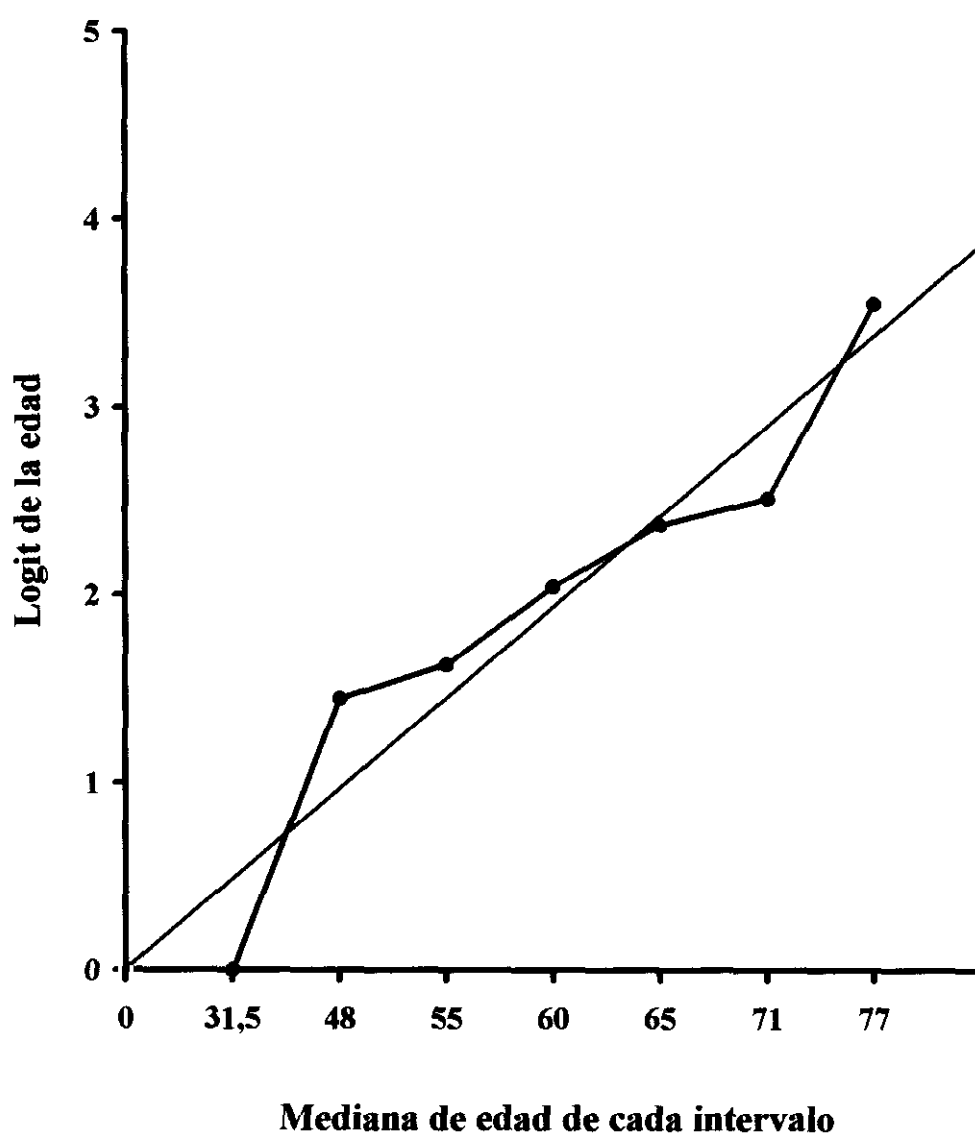
BTB: biopsia transbronquial; PAAF: punción-aspiración con aguja fina, dirigida mediante tomografía computarizada.



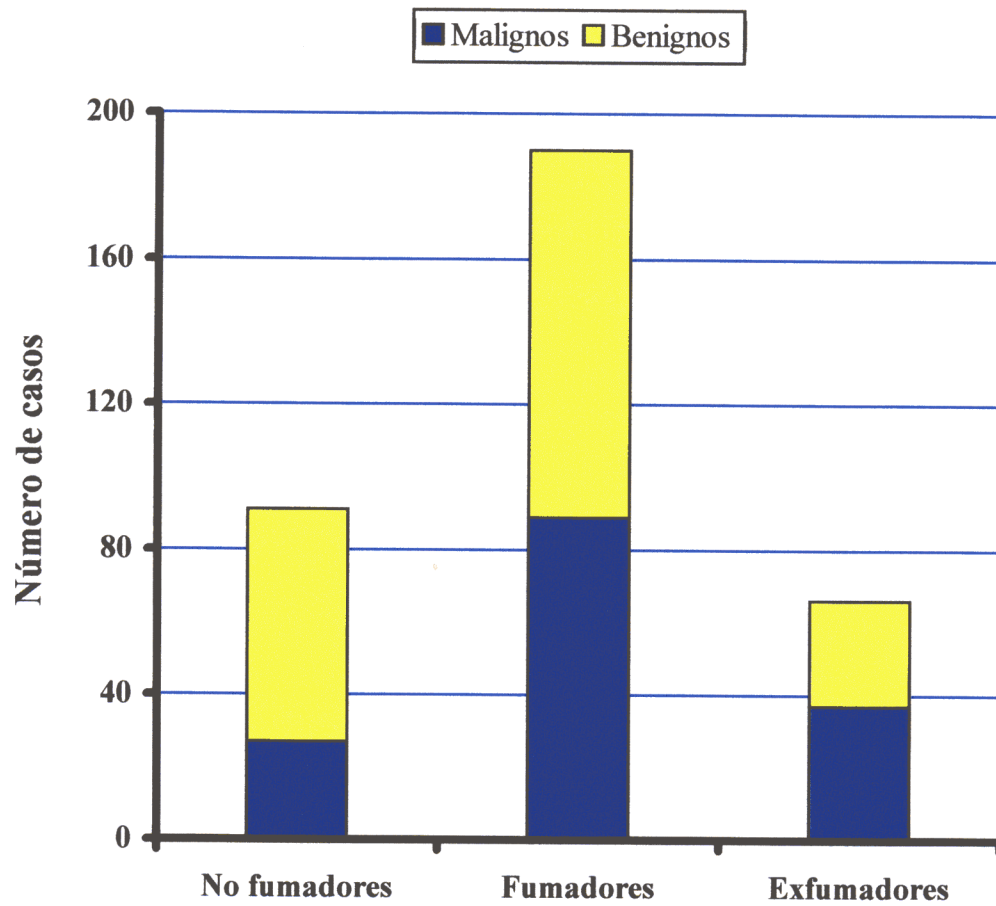


**Figura 13: Función del logit en relación a la edad**

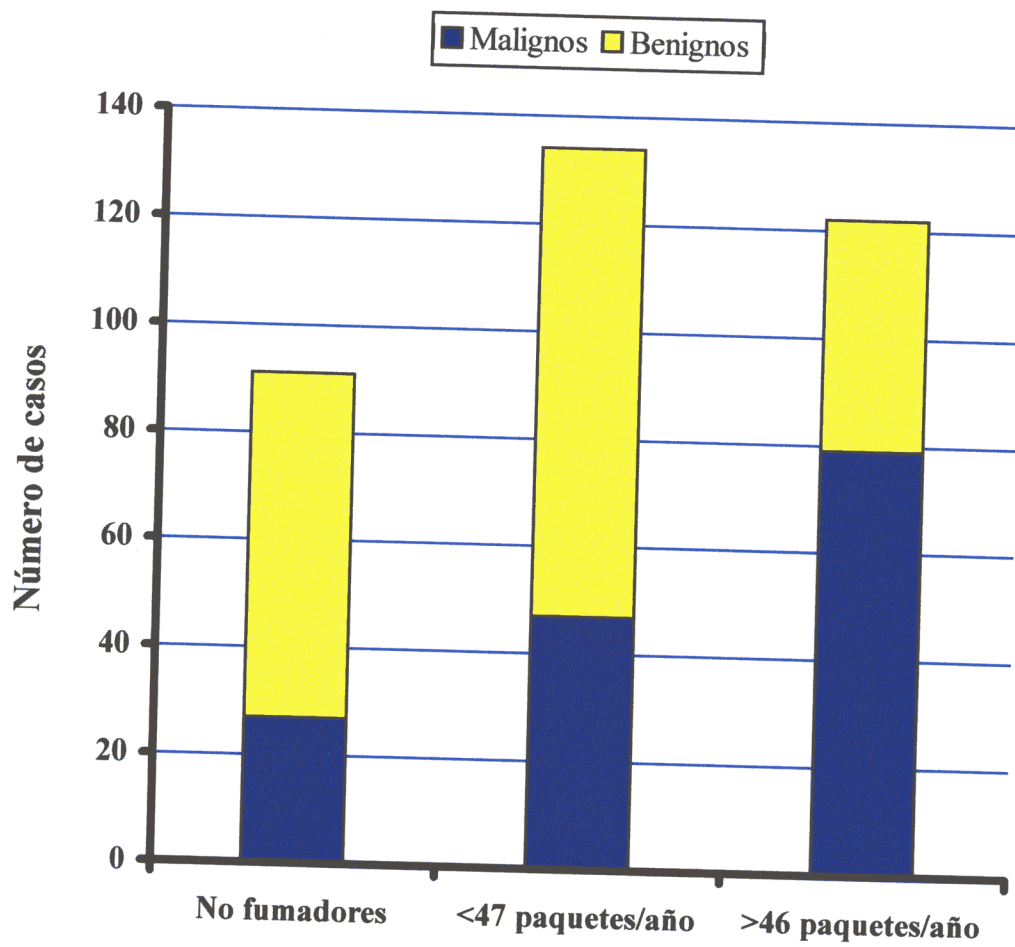
Representación gráfica de la función del logit en relación a la edad, según los datos mostrados en la tabla XI. Puede apreciarse que es una función lineal.



**Figura 14: Distribución de los casos según la historia de tabaquismo y la categoría diagnóstica**

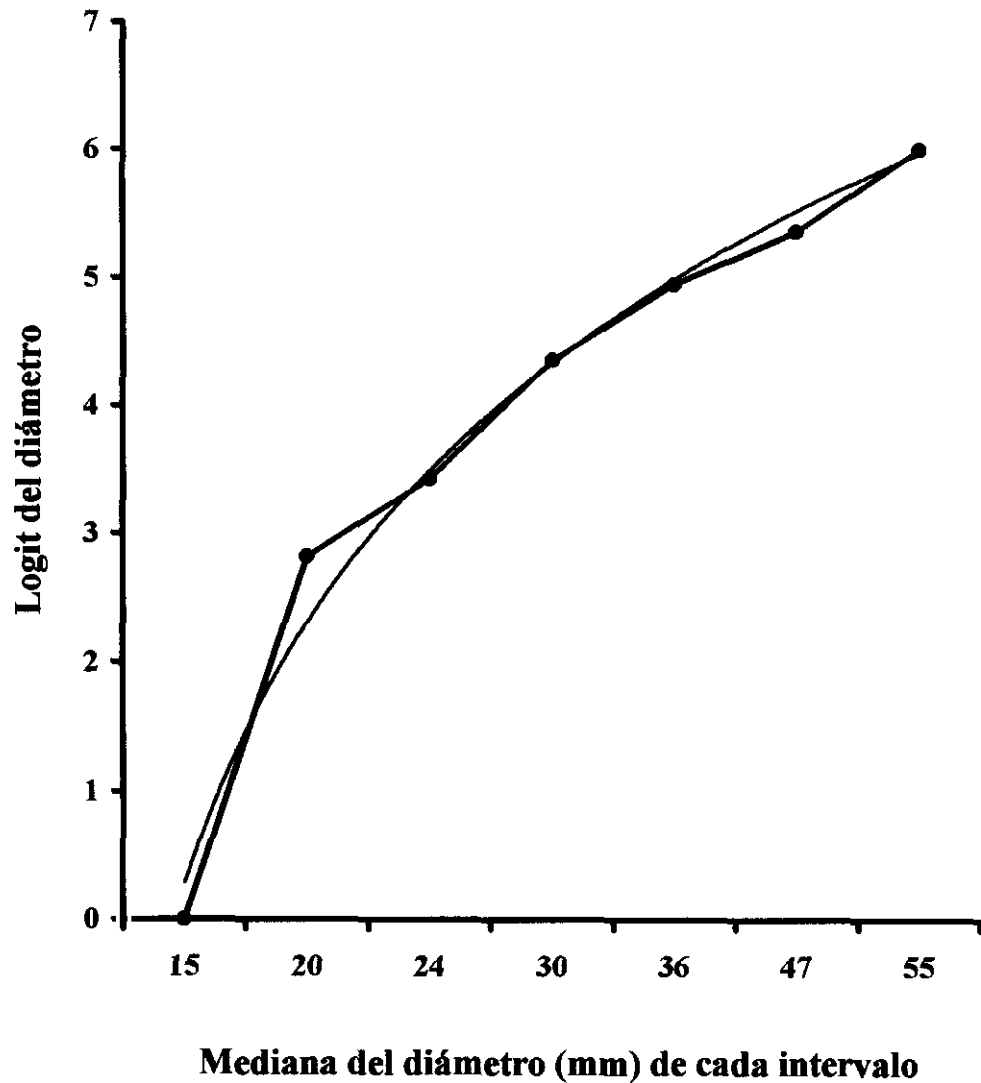


**Figura 15: Distribución de los casos según paquetes/año fumados y categoría diagnóstica**



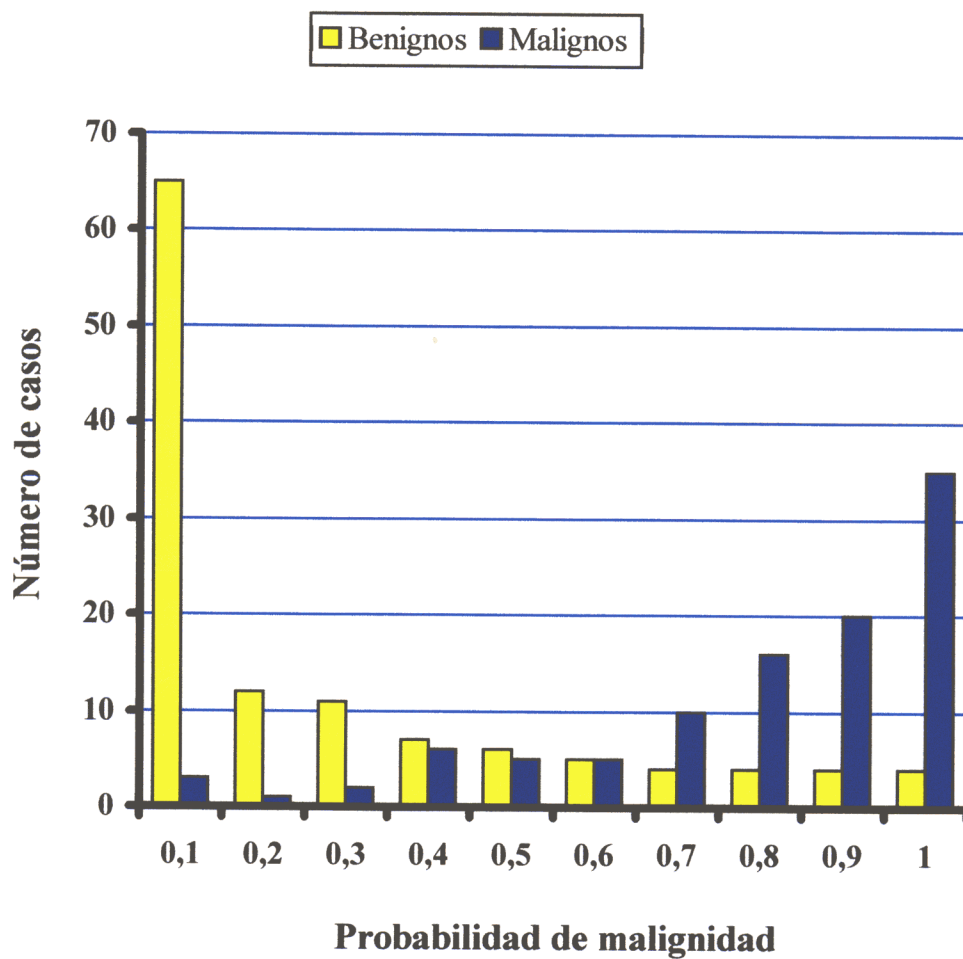
**Figura 16: Función del logit en relación al diámetro**

Representación gráfica de la función del logit en relación al diámetro, según los datos mostrados en la tabla XII. Puede apreciarse que tras una pendiente ascendente inicial luego se aplana. El comportamiento de la curva corresponde a una función cuadrática.



**Figura 17: Distribución de los nódulos, según la probabilidad de malignidad asignada, en la muestra de ajuste**

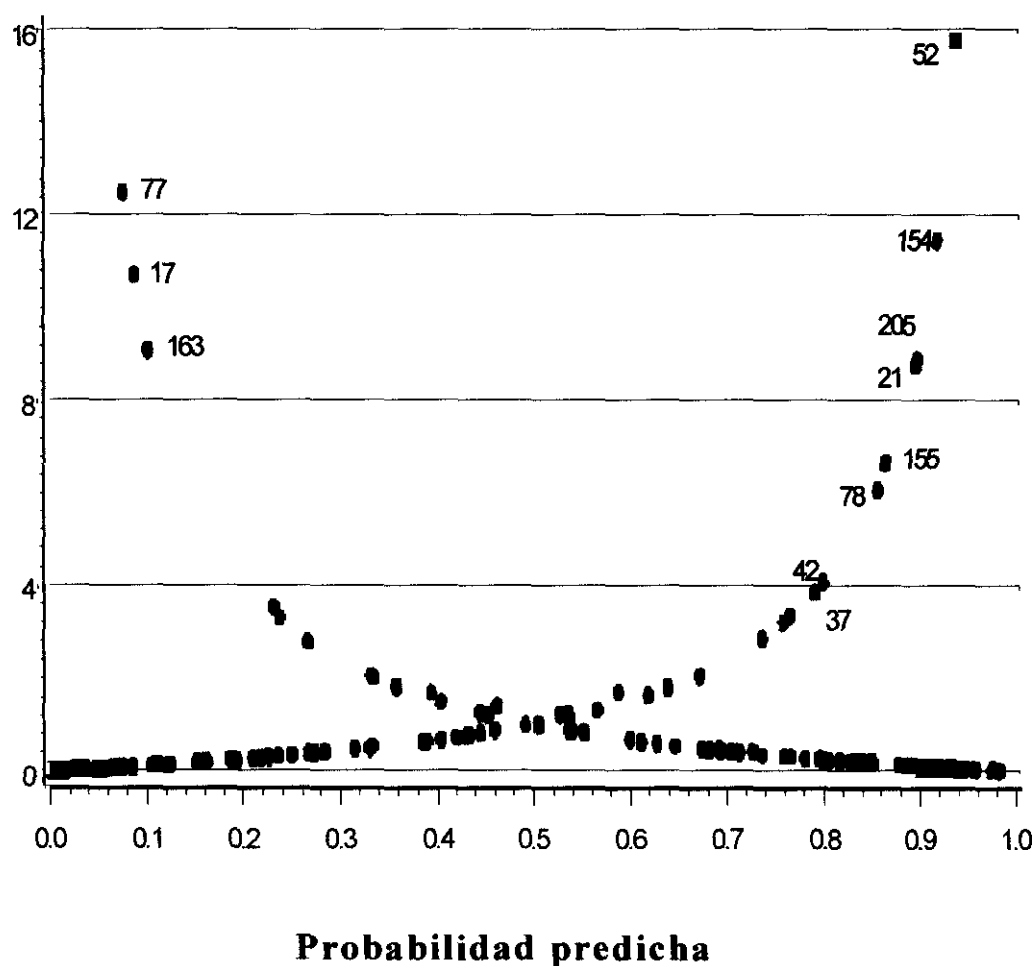
La gráfica muestra buena calibración, o correspondencia entre los valores de probabilidad asignados y la respuesta observada (proporción de nódulos malignos en cada nivel de probabilidad)



**Figura 18: Diagnóstico de regresión: relación entre cambios de  $\chi^2$  y probabilidad predicha**

$\Delta \chi^2$  Pearson: cambio en la  $\chi^2$  de Pearson que se produce al eliminar una determinada observación o isoperfil covariado. Los valores por encima de 4 son observaciones con mucha influencia. Los números señalan el número de caso, descritos en la tabla XIX.

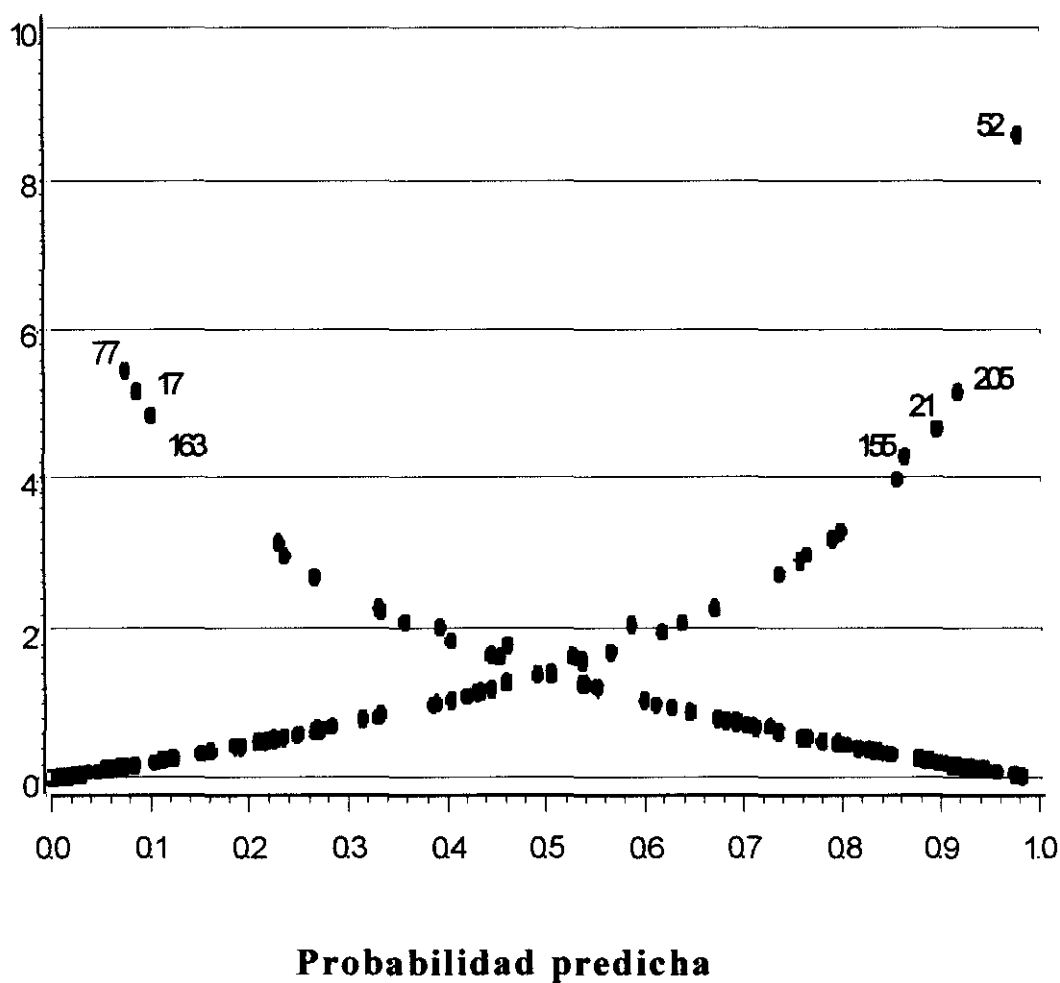
### $\Delta \chi^2$ Pearson



**Figura 19: Diagnóstico de regresión: relación entre cambios de *deviance* y probabilidad predicha**

$\Delta$  *Deviance*: cambio en la *deviance* al eliminar una determinada observación o isoperfil covariado. Por encima de cuatro son valores con mucha influencia. Los números señalan el número de caso que se describen en la tabla XIX.

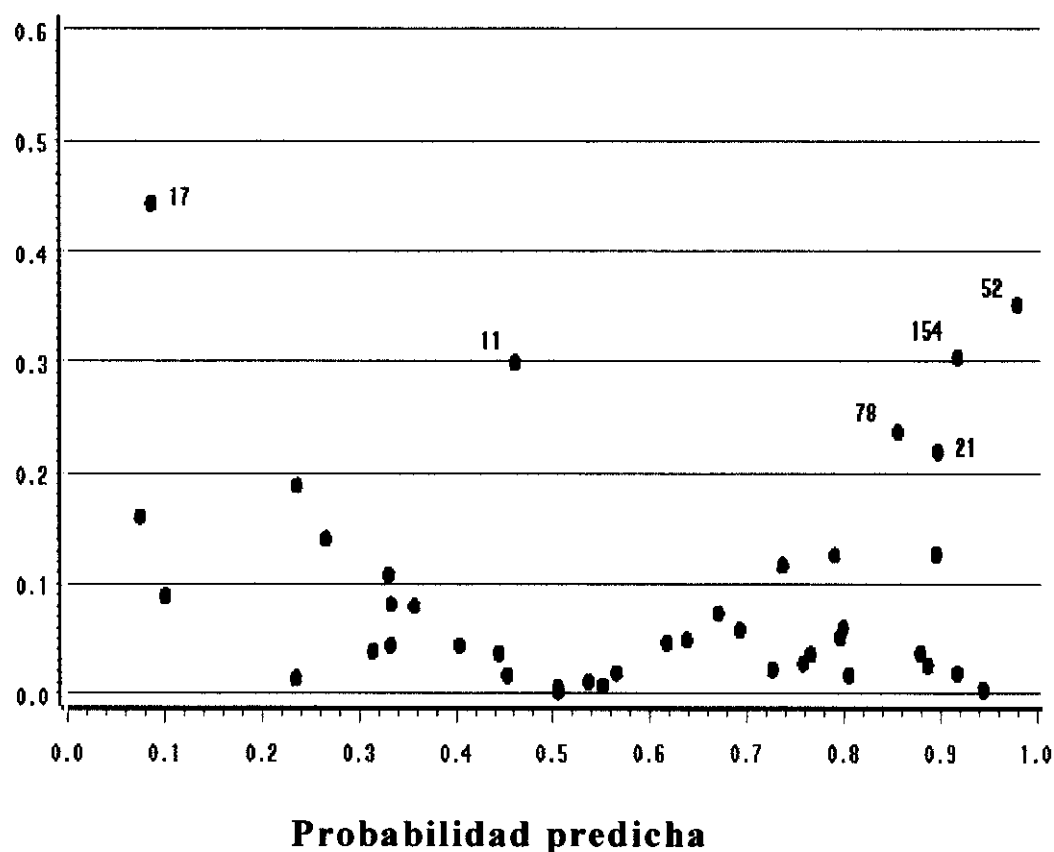
**$\Delta$  *Deviance***



**Figura 20: Diagnóstico de regresión: relación entre cambios de los coeficientes y probabilidad predicha**

$\Delta$  Coeficientes: cambio de los valores de los coeficientes provocado al eliminar una determinada observación o isoperfil covariado. Las observaciones o isoperfiles más influyentes son los que quedan por encima de 0,4 aunque deben comprobarse también los que superan 0,2. Los números señalan el número de caso que se describen en la tabla XIX.

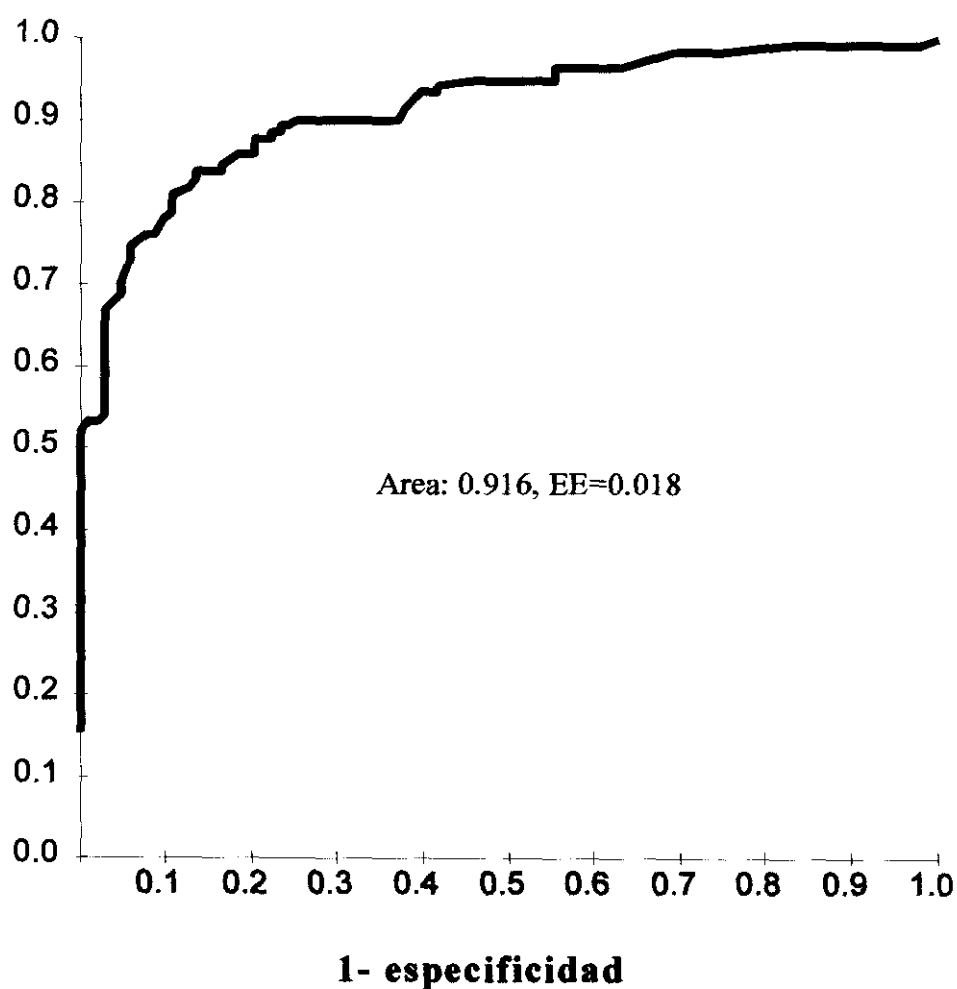
### $\Delta$ Coeficientes





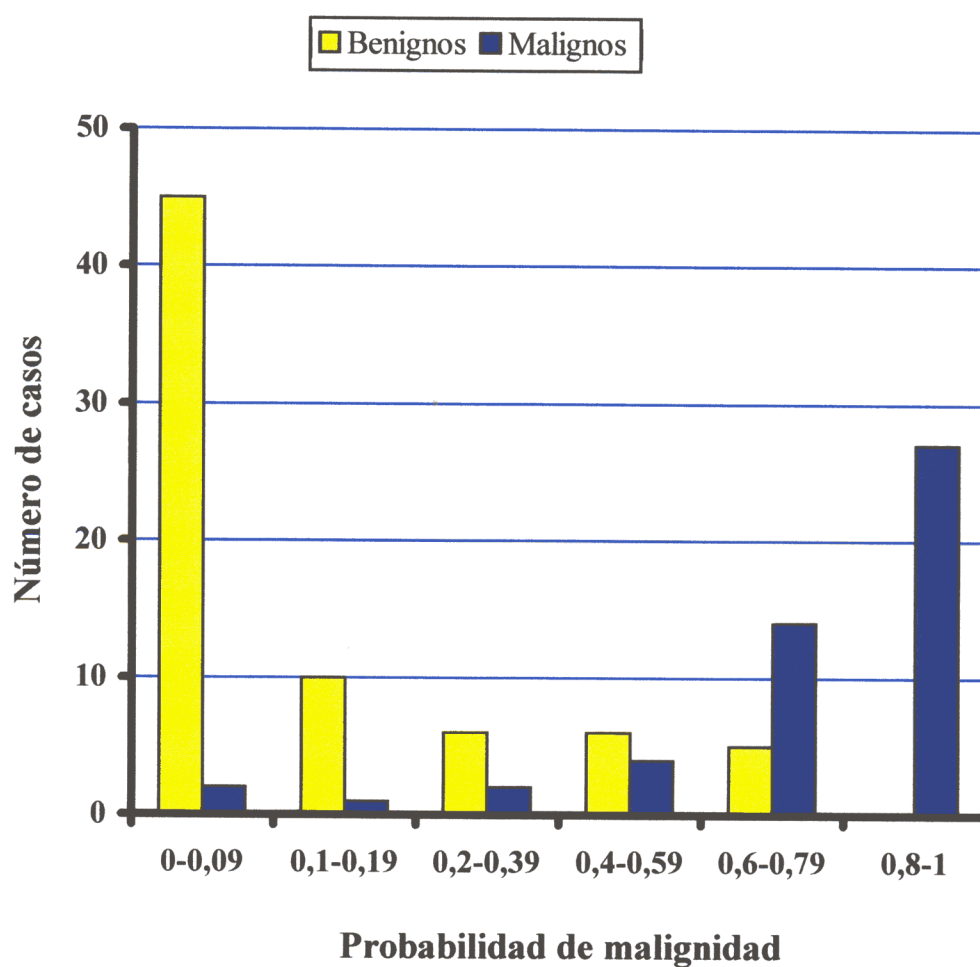
**Figura 21: Curva ROC obtenida con el modelo logístico sobre la muestra de ajuste**

**Sensibilidad**



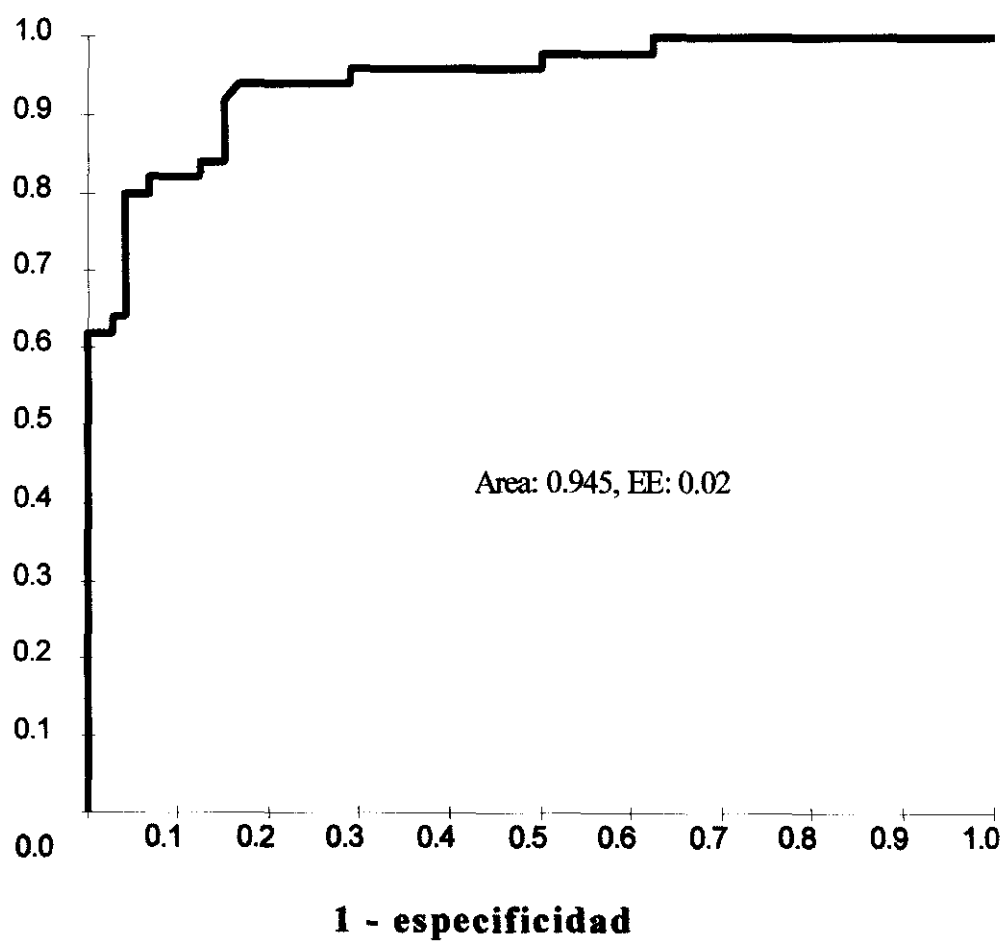
**Figura 22: Distribución de los nódulos, según la probabilidad de malignidad asignada, en la muestra de validación**

La distribución de los nódulos, malignos y benignos, en la muestra de validación, agrupados en seis estratos según la probabilidad de malignidad asignada por el modelo obtenido a partir de la muestra de ajuste, demuestra buena calibración



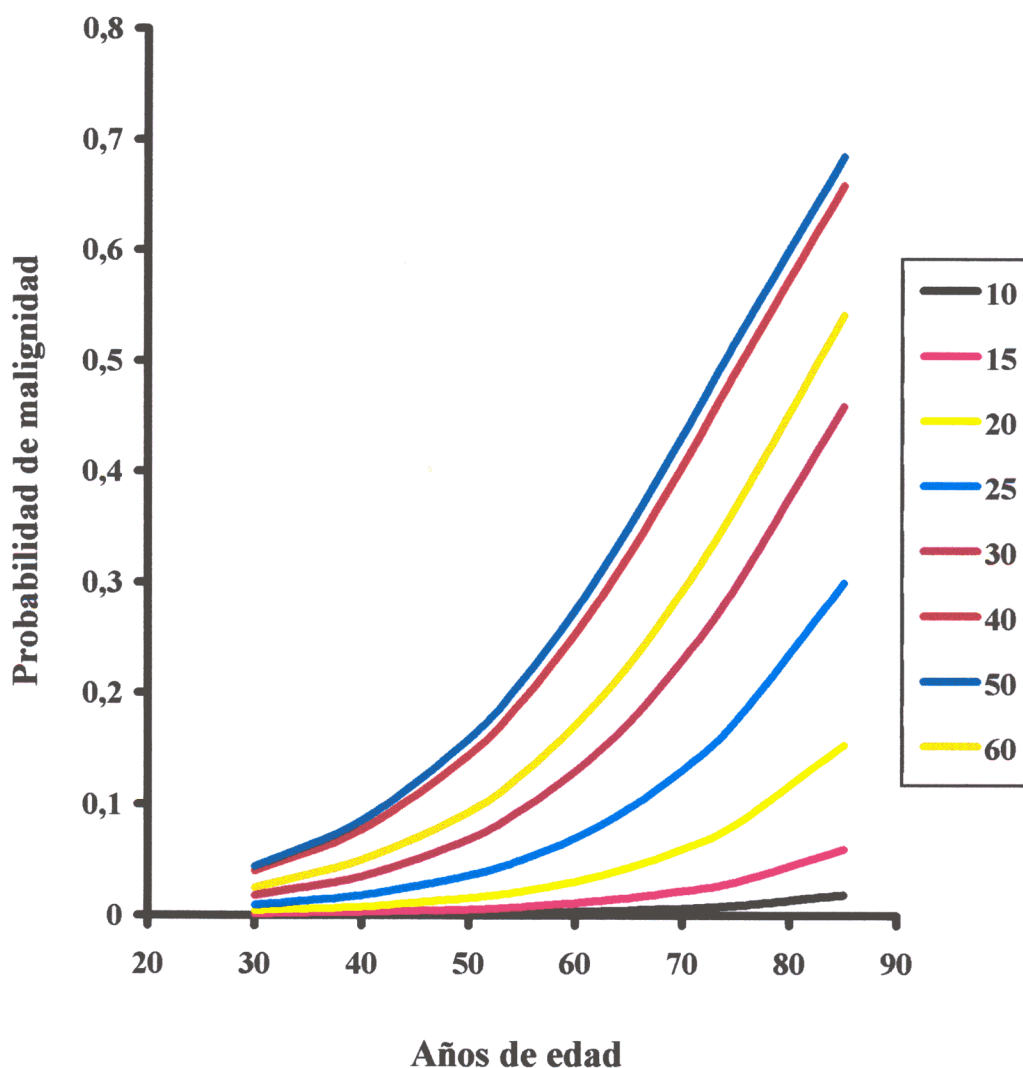
**Figura 23: Curva ROC obtenida con el modelo logístico, aplicado sobre la muestra de validación**

**Sensibilidad**



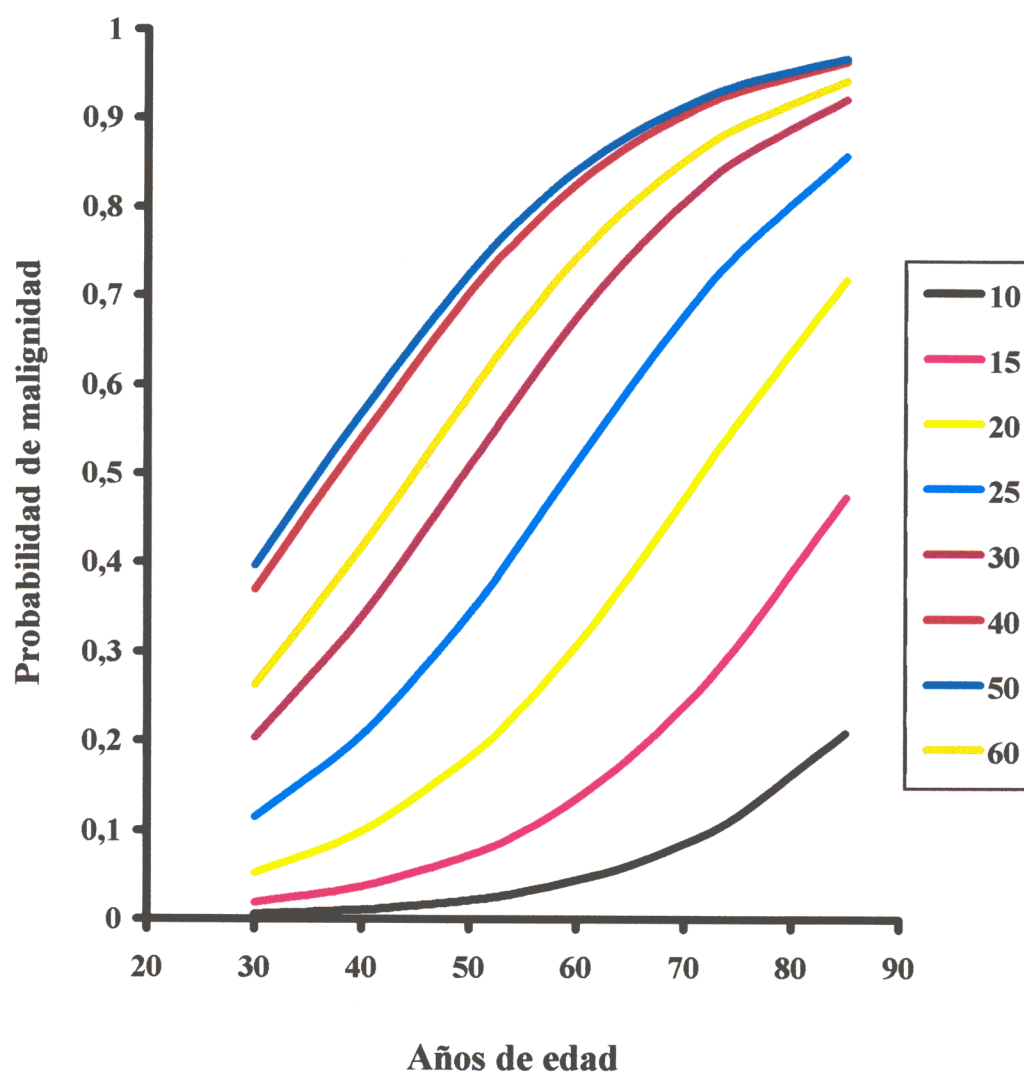
**Figura 24: Probabilidad de malignidad según la regla obtenida: bordes bien definidos y ausencia de clínica constitucional**

Los nódulos con diámetro de 60 mm tienen menor probabilidad de malignidad que los de 40 y 50 mm, por el efecto negativo del diámetro al cuadrado.



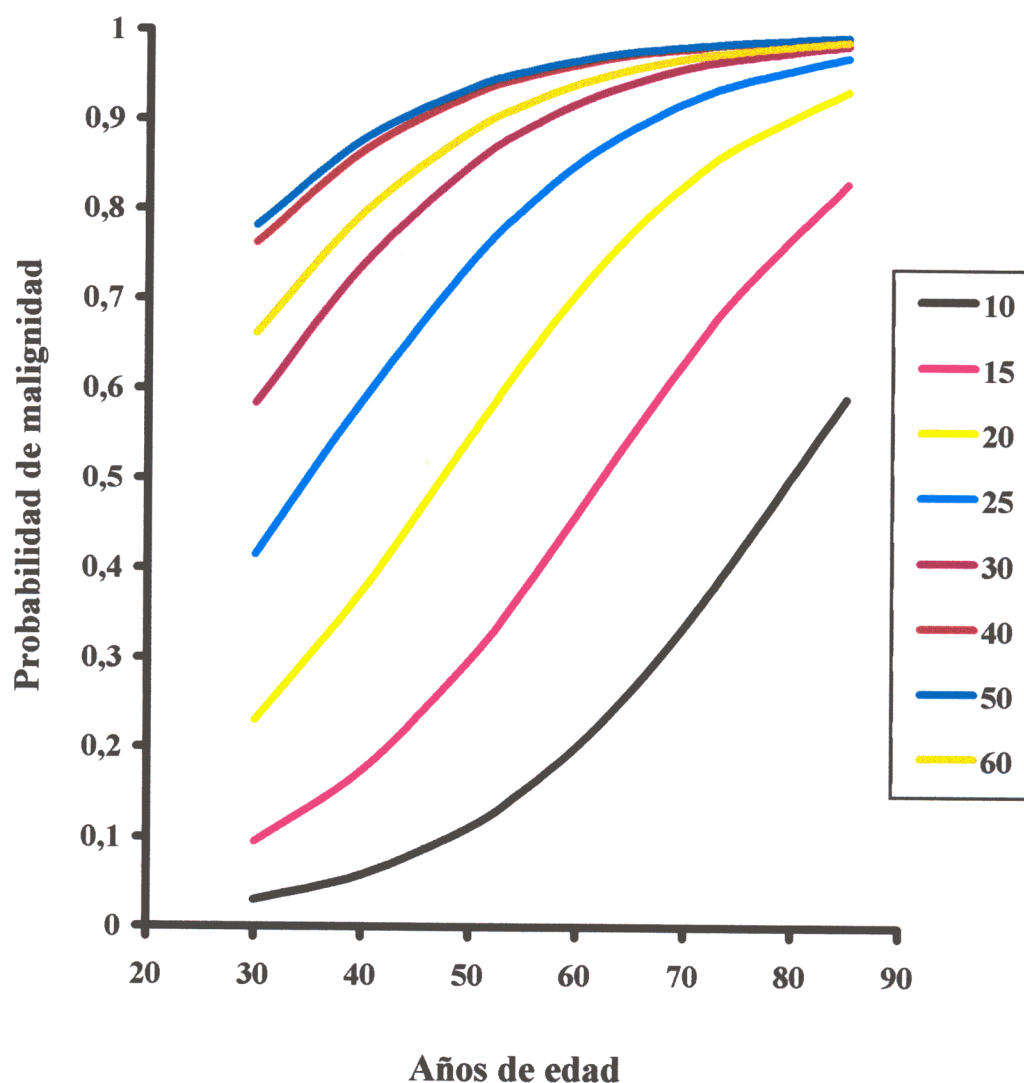
**Figura 25: Probabilidad de malignidad según la regla obtenida: bordes mal definidos y ausencia de clínica constitucional**

Los nódulos con diámetro de 60 mm tienen menor probabilidad de malignidad que los de 40 y 50 mm, por el efecto negativo del diámetro al cuadrado.



**Figura 26: Probabilidad de malignidad según la regla obtenida: bordes mal definidos y clínica constitucional**

Los nódulos con diámetro de 60 mm tienen menor probabilidad de malignidad que los de 40 y 50 mm, por el efecto negativo del diámetro al cuadrado.



---

## **BIBLIOGRAFÍA**

---

**BIBLIOGRAFÍA**

1.- Lillington GA. Management of solitary pulmonary nodules. Dis Mon 1991; 37: 271-318

2.- Steele JD, Buell P. Asymptomatic solitary pulmonary nodules. Host survival, tumor size, and growth rate. J Thorac Cardiovasc Surg 1973; 65: 140-151

3.- Nathan H. Management of solitary pulmonary nodules. An organized approach based on growth rate and statistics. JAMA 1974; 227: 1141-1144

4.- Toomes H, Delphendahl A, Manke HG, Vogt-Moykopf I. The coin lesion of the lung. A review of 955 resected coin lesions. Cancer 1983; 51: 534-537

5.- Martín Escribano P, Alfaro Abreu J. Nódulo pulmonar solitario. Med Clin (Barc) 1983; 81: 914-919

6.- Romero Candeira S, Alemany Frances L, Martín Serrano C, Candela Blanes A, Hernández Blasco L, Martínez Sanchis A. Nódulo pulmonar solitario. Análisis de la experiencia durante 6 años en un servicio médico. An Med Interna 1994; 11: 427-430

7.- Mejía Molina P. Manejo diagnóstico del nódulo pulmonar solitario. An Med Interna 1989; 6: 171-173



- 8.- García de Cabo A, Nevado Caballero A, Checa Pinilla JM, Martín Pérez MA. Correlación clínico-radiológica del nódulo pulmonar solitario con benignidad o malignidad. *Enfermedades Tórax* 1983; 32: 141-145
- 9.- Servera E, Marín J, González M. Consideraciones sobre el diagnóstico del nódulo pulmonar solitario. *Med Esp* 1981; 80: 333-337
- 10.- Ramos Martínez A, Martín Jiménez T, Portero Navío JL, Jáurena Churi J, Varela Ugarte A, González Hernando C. Nódulo pulmonar solitario: aplicación del teorema de Bayes en la predicción de malignidad. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 4-8
- 11.- Viggiano RW, Swensen SJ, Rosenow EC. Evaluation and management of solitary and multiple pulmonary nodules. *Clin Chest Med* 1992; 13: 83-95
- 12.- Cummings SR, Lillington GA, Richard RJ. Estimating the probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. A Bayesian approach. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 449-452
- 13.- Trunk G, Gracey DR, Byrd RB. The management and evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Chest* 1974; 66: 236-239
- 14.- Alvarez Martínez C, Yubero Salgado L. Nódulo pulmonar solitario. En: Martín Escribano P, López Encuentra A, (eds).

Pautas de práctica clínica en neumología. Madrid: Idepsa; 1996. p. 50-57

15.- Lillington GA. Management of solitary pulmonary nodules. How to decide when resection is required. *Postgrad Med* 1997; 101: 145-150

16.- Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules; application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Int Med* 1997; 157: 849-855

17.- Fein AM, Feinsilver SH, Ares CA. The solitary pulmonary nodule: a systemic approach. In: Fishman AP (ed). *Pulmonary diseases and disorders*. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 1727-1737

18.- Libby DM, Henschke CI, Yankelevitz DF. The solitary pulmonary nodule: Update 1995. *Am J Med* 1995; 99: 491-496

19.- Shulkin AN. Management of the indeterminate solitary pulmonary nodule: a pulmonologist's view. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 743-744

20.- Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR. Clinical strategies for solitary pulmonary nodule. *Annu Rev Med* 1992; 43: 195-208

- 21.- Swensen SJ, Jett JR, Payne WS, Viggiano RW, Pairolero PC, Trastek VF. An integrated approach to evaluation of the solitary pulmonary nodule. Mayo Clin Proc 1990; 65: 173-186
- 22.- Khouri NF, Meziane MA, Zerhouni EA, Fishman EK, Siegelman SS. The solitary pulmonary nodule. Assessment, diagnosis, and management. Chest 1987; 91: 128-133
- 23.- Woodring JH. Pitfalls in the radiologic diagnosis of lung cancer. AJR 1990; 154: 1165-1175
- 24.- Wolpaw DR. Early detection in lung cancer. Case finding and screening. Med Clin North Am 1996; 80: 63-82
- 25.- Good CA, Wilson TW. The solitary circumscribed pulmonary nodule. Study of seven hundred five cases encountered roentgenologically in a period of three and one half years. JAMA 1958; 166: 210-215
- 26.- Austin JH, Romney BM, Goldsmith LS. Missed bronchogenic carcinoma: Radiographic findings in 27 patients with a potentially resectable lesion evident in retrospect. Radiology 1992; 182: 115-122
- 27.- Wagner AL, Szabunio M, Hazlett KS, Wagner SG. Radiologic manifestations of round pneumonia in adults. AJR 1998; 170: 723-726

- 
- 28.- Caskey CI, Templeton PA, Zerhouni EA. Current evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Radiol Clin North Am* 1990; 28: 511-520
- 29.- Swensson RG, Hessel SJ, Herman PG. The value of searching films without specific preconceptions. *Invest Radiol* 1985; 20: 100-114
- 30.- Zwirewich CV, Vedal S, Miller RR, Muller NL. Solitary pulmonary nodule: high-resolution CT and radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1991; 179: 469-476
- 31.- Eggli Kd, Newman B. Nodules, masses, and pseudomasses in the pediatric lung. *Radiol Clin North Am* 1993; 31: 651-666
- 32.- Wright EM. The solitary pulmonary nodule. *JAMA* 1980; 244: 1899
- 33.- Forseth J, Rohwedder JJ, Levine BE, Saubolle MA. Experience with needle biopsy for coccidioidal lung nodules. *Arch Intern Med* 1986; 146: 319-320
- 34.- Nathan H. Coin lesions (letter). *Chest* 1977; 71: 685-686
- 35.- Ray JF, Lawton BR, Magnin GE, Dovenbarger WV, Smullen WA, Reyes CN, Myers WO, Wenzel FJ, Sautter RD. The coin lesion story: update 1976. Twenty years' experience with thoracotomy for 179 suspected malignant coin lesions. *Chest* 1976; 70: 332-336

36.- Lai RS, Lee SS, Ting YM, Wang HC, Lin CC, Lu JY. Diagnostic value of transbronchial lung biopsy under fluoroscopic guidance in solitary pulmonary nodule in an endemic area of tuberculosis. *Resp Med* 1996; 90: 139-143

37.- Higgins GA, Shields TW, Keehn RJ. The solitary pulmonary nodule. Ten-year follow-up of veterans administration-armed forces cooperative study. *Arch Surg* 1975; 110: 570-575

38.- Neff TA. The science and humanity of the solitary pulmonary nodule (editorial). *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 433-434

39.- Gurney JW. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part I. Theory. *Radiology* 1993; 186: 405-413

40.- Comstock GW, Vaughan RH, Montgomery G. Outcome of solitary pulmonary nodules discovered in an X-ray sceening program. *N Engl J Med* 1956; 254: 1018-1022

41.- Steele JD. The solitary pulmonary nodule. Report of a cooperative study of resected asymptomatic solitary pulmonary nodules in males. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963; 46: 21-39

42.- Rubins JB, Rubins HB. Temporal trends in the prevalence of malignancy in resected solitary pulmonary lesions. *Chest* 1996; 109: 100-103

43.- Bernard A, and the Thorax Group. Resection of pulmonary nodules using video-assisted thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 202-205

44.- Munden RF, Pugatch RD, Liptay MJ, Sugarbaker DJ, Le LU. Small pulmonary lesions detected at CT: Clinical importance. *Radiology* 1997; 202: 105-110

45.- Mitruka S, Landreneau RJ, Mack MJ, Fetterman LS, Gammie J, Bartley S, Sutherland SR, Bowers CM, Keenan RJ, Ferson PF, Weyant RJ. Diagnosing the indeterminate pulmonary nodule: percutaneous biopsy versus thoracoscopy. *Surgery* 1995; 118: 676-684

46.- Westcott JL, Rao N, Colley DP. Transthoracic needle biopsy of small pulmonary nodules. *Radiology* 1997; 202: 97-103

47.- Valdés Cuadrado L, Álvarez-Calderón Prat P, Salgueiro Rodríguez M, Calzadilla Martín G, Ledo Andión R, Golpe Gómez A, Rodríguez Suárez JR. Carcinoma broncogénico: localización radiológica y rentabilidad diagnóstica de la fibrobroncoscopia. *Arch Bronconeumol* 1987; 23: 172-176

- 
- 48.- Alvarez Martínez CJ, Yubero L, Martín Escribano P, Donado Uña JR, González Garrido F, Villena V. Valoración del diámetro del nódulo pulmonar solitario en la predicción de malignidad. Arch Bronconeumol 1996; 32 (Supl 2): 55
- 49.- Coultas DB, Samet JM, Wiggins CL, Butler C, Sweeney ES, Parzyck T. Clinical features of a population-based series of patients with lung cancer presenting with a solitary nodule. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 302-306
- 50.- Kreisman H, Wolkove N, Quoix E. Small cell lung cancer presenting as a solitary pulmonary nodule. Chest 1992; 101: 225-231
- 51.- Depierre A, Gros JL, Breton JL, Jacoulet P, Dubiez A. Les images radiologiques initiales du cancer bronchique primitif. Rev Pneumol Clin 1991; 47: 115-119
- 52.- López Pujol J, Salvatierra Velázquez A. Problemática del nódulo pulmonar solitario. Fibroscopia y punción transparietal. Cirugía Española 1989; 46: 32-39
- 53.- Jackman RJ, Good A, Clagett T, Woolner LB. Survival rates in peripheral bronchogenic carcinomas up to four centimeters in diameter presenting as solitary pulmonary nodules. J Thorac Cardiovasc Surg 1969; 57: 1-8
- 54.- Lillington GA. Management of the solitary pulmonary nodule. Hosp-Pract (Off Ed) 1993; 28: 41-48

- 55.- Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-1717
- 56.- Ramí Porta R, y Grupo de trabajo de la SEPAR. Normativa actualizada (1998) sobre diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 437-452
- 57.- Mack MJ, Hazelrigg SR, Landreneau RJ, Acuff TE. Thoracoscopy for the diagnosis of the indeterminate solitary pulmonary nodule. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 825-830
- 58.- Ishida T, Yano T, Maeda K, Kaneko S, Tateishi M, Sugimachi K. Strategy for lymphadenectomy in lung cancer three centimeters or less in diameter. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 708-713
- 59.- Peuchot M, Libshitz HI. Pulmonary metastatic disease: radiologic-surgical correlation. *Radiology* 1987; 164: 719-722
- 60.- Zerhouni EA, Stitik FP, Siegelman S S, Naidich DP, Sagel SS, Proto AV, Muhm JR, Walsh JW, Martinez CR, Heelan RT, et al. CT of the pulmonary nodule: a cooperative study. *Radiology* 1986; 160: 319-327
- 61.- Siegelman SS, Khouri NF, Leo FP, Fishman EK, Braverman RM, Zerhouni EA. Solitary pulmonary nodules: CT assessment. *Radiology* 1986; 160: 307-312



62.- Pareja E, Arnau A, Artigues E, Peiró F, Hostalet F, Martín E, Cantó A. Tumores carcinoides bronquiales: un estudio prospectivo. Arch Bronconeumol 1998; 34: 71-75

63.- Godwin JD. The solitary pulmonary nodule. Radiol Clin North Am 1983; 21: 709-721

64.- Siegelman SS, Khouri NF, Scott WW, Leo FP, Hamper UM, Fishman EK, Zerhouni EA. Pulmonary hamartoma: CT findings. Radiology 1986; 160: 313-317

65.- Zerhouni EA, Caskey C, Khouri NF. The pulmonary nodule. Semin Ultrasound CT MR 1988; 9: 67-78

66.- Gurney JW, Swensen SJ. Solitary pulmonary nodules: determining the likelihood of malignancy with neural network analysis. Radiology 1995; 196: 823-829

67.- Salvatierra Velázquez A , Vázquez Muñiz A, López Pujol J, Sebastián Quetglás F, Velasco García M, Cueto Ladrón de Guevara A, Candelas Barrios J, Garrido García F. Nódulo pulmonar solitario II. Estudio diagnóstico mediante análisis discriminante multifactorial. Arch Bronconeumol 1986; 22: 65-70

68.- Cortese DA. Solitary pulmonary nodule. Observe, operate, or what?. Chest 1982; 81: 662-663

- 69.- Nandi PL, Tang SC, Mok CK, Lee WT, Ong GB. Pulmonary coin lesions: a ten-year review of 239 cases. *Aust N Z J Surg* 1981; 51: 56-58
- 70.- Cahan WG, Shah JP, Castro EB. Bening solitary lung lesions in patients with cancer. *Ann Surg* 1978; 187: 241-244
- 71.- Gimferrer J, Callejas MA, Catalán M, Carranza M, Freixinet J, Letang E, Sánchez-Lloret J. ¿Es siempre necesario el diagnóstico del nódulo pulmonar solitario? *Neoplasia* 1986; 3: 58-60
- 72.- Paterson DL, Singh N, Gayowsky T, Marino IR. Pulmonary nodules in liver transplant recipients. *Medicine* 1998; 77: 50-58
- 73.- Martínez-Marcos FJ, Viciano P, Cañas E, Martín-Juan J, Moreno I, Pachón J. Etiology of solitary pulmonary nodules in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 908-913
- 74.- Salvatierra Velázquez A, López Pujol J, Velasco García M, Sebastián Quetglás F, Cueto Ladrón de Guevara A, Candelas Barrios J, Garrido García F. Nódulo pulmonar solitario I. Análisis de un estudio diagnóstico prospectivo. *Arch Bronconeumol* 1986; 22: 57-64
- 75.- Yokomise H, Mizuno H, Ike O, Wada H, Hitomi S, Itoh H. Importance of intrapulmonary lymph nodes in the differential

diagnosis of small pulmonary nodular shadows. Chest 1998; 113: 703-706

76.- Kuriyama K, Tateishi R, Doi O, Kodama K, Tatsuda M, Matsuda M, Mitani T, Narumi Y, Fujita M. CT-Pathologic correlation in small peripheral lung cancers. AJR Am J Roentgenol 1987; 149: 1139-1143

77.- Dewan NA, Shehan CJ, Reeb SD, Gobar LS, Scott WJ, Ryschon K. Likelihood of malignancy in a solitary pulmonary nodule: comparison of Bayesian analysis and results of FDG-PET scan. Chest 1997; 112: 416-422

78.- Yubero L, Alvarez Martínez C, Castelao J, López Encuentra A. Características radiológicas del nódulo pulmonar solitario: análisis interobservador. Arch Bronconeumol 1994; 30 (Supl 1): 113

79.- Bankoff MS, McEniff NJ, Bhadelia RA, Garcia Moliner M, Daly BDT. Prevalence of pathologically proven intrapulmonary lymph nodes and their appearance on CT. AJR Am J Roentgenol 1996; 167: 629-630

80.- Gruden JF. Questions and answers. AJR Am J Roentgenol 1995; 164: 503-504

81.- Lillington GA. The solitary pulmonary nodule 1974. Am Rev Respir Dis 1974; 110: 699-707

- 82.- Yankelevitz DF, Henschke CI. Does 2-year stability imply that pulmonary nodules are benign? *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 325-328
- 83.- Geddes DM, Elliott M. The solitary pulmonary nodule. *BMJ* 1989; 298: 67-68
- 84.- Sánchez Hernández IM, Hernández Blasco L, Villena Garrido MV, Núñez Delgado M. Nódulo pulmonar solitario maligno sin modificaciones radiológicas durante seis años de evolución. *Rev Clin Esp* 1992; 190: 104-105
- 85.- López Encuentra A, Martínez González del Río J, Pérez Rodríguez E. Datos epidemiológicos en el carcinoma broncogénico (II). *Med Clin (Barc)* 1979; 72: 361-368
- 86.- Webb WR. Radiologic evaluation of the solitary pulmonary nodule. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154: 701-708
- 87.- Haramati LB, Haramati N. Pulmonary pseudonodules on computed tomography: A common pitfall caused by degenerative arthritis. *J Thorac Imaging* 1996; 11: 283-285
- 88.- Gaeta M, Barone M, Russi EG, Volta S, Casablanca G, Romeo P, La Spada F, Minutoli A. Carcinomatous solitary pulmonary nodules: evaluation of the tumor-bronchi relationship with thin-section CT. *Radiology* 1993; 187: 535-539

- 89.- Becker GL, Whitlock WL, Schaefer PS, Tenholder MF. The impact of thoracic computed tomography in clinically staged T1, N0, M0 chest lesions. Arch Intern Med 1990; 150: 557-559
- 90.- Harris KM, Adams H, Lloyd DCF, Harvey DJ. The effect on apparent size of simulated pulmonary nodules of using three standard CT window settings. Clin Radiol 1993; 47: 241-244
- 91.- Seemann MD, Beinert T, Dienemann H, Obst B, Spelsberg F, Fink U, Reiser MF. Identification of characteristics for malignancy of solitary pulmonary nodules using high-resolution computed tomography (Abstract). Eur J Med Res 1996; 1: 371-376
- 92.- Kuriyama K, Tateishi R, Doi O, Higashiyama M, Kodama K, Inoue E, Narumi Y, Fujita M, Kuroda C. Prevalence of air bronchograms in small peripheral carcinomas of the lung on thin-section CT: comparison with benign tumors. AJR Am J Roentgenol 1991; 156: 921-924
- 93.- Kui M, Templeton PA, White CS, Zu-Long C, You-Xian B, You-Quan C. Evaluation of the air bronchogram sign on CT in solitary pulmonary lesions. J Comput Assist Tomogr 1996; 20: 983-986
- 94.- Siegelman SS, Zerhouni EA, Leo FP, Khouri NF, Stitik FP. CT of the solitary pulmonary nodule. AJR Am J Roentgenol 1980; 135: 1-13

- 95.- Proto AV, Thomas SR. Pulmonary nodules studied by computed tomography. *Radiology* 1985; 156: 149-153
- 96.- Zerhouni EA, Boukadoum M, Siddiky MA, Newbold JM, Stone DC, Shirey MP, Spivey JF, Hesselman CW, Leo FP, Stitik FP, Siegelman SS. A standard phantom for quantitative CT analysis of pulmonary nodules. *Radiology* 1983; 149: 767-773
- 97.- Huston JIII, Muhm JR. Solitary pulmonary nodules: evaluation with a CT reference phantom. *Radiology* 1989; 170: 653-656
- 98.- Khan A, Herman PG, Vorwerk P, Stevens P, Rojas KA, Graver M. Solitary pulmonary nodules: comparison of classification with standard, thin-section, and reference phantom CT. *Radiology* 1991; 179: 477-481
- 99.- Swensen SJ, Harms GF, Morin RL, Myers JL. CT evaluation of solitary pulmonary nodules: value of 185-H reference phantom. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 156: 925-929
- 100.- Godwin JD, Speckman JM, Fram EK, Johnson GA, Putman CE, Korobkin M, Breiman RS. Distinguishing benign from malignant pulmonary nodules by computed tomography. *Radiology* 1982; 144: 349-351

101.- Cavouras D, Prassopoulos P, Pantelidis N. Image analysis methods for solitary pulmonary nodule characterization by computed tomography. Eur J Radiol 1992; 14: 169-172

102.- Bhalla M, Shepard J A, Nakamura K, Kazerooni E A. Dual kV CT to detect calcification in solitary pulmonary nodule. J Comput Assist Tomogr 1995; 19: 44-47

103.- Swensen SJ, Brown LR, Colby TV, Weaver AL. Pulmonary nodules: CT evaluation of enhancement with iodinated contrast material. Radiology 1995; 194: 393-398

104.- Swensen SJ, Brown LR, Colby TV, Weaver AL, Midthum DE. Lung nodule enhancement at CT: Prospective findings. Radiology 1996; 201: 447-455

105.- Potente G, Iacari V, Caimi M. The challenge of solitary pulmonary nodules: HRCT evaluation. Comput Med Imaging Graph 1997; 21: 39-46

106.- Yamashita K, Matsunobe S, Tsuda T, Nemoto T, Matsumoto K, Miki H, Konishi J. Solitary pulmonary nodule: Preliminary study of evaluation with incremental dynamic CT. Radiology 1995; 194: 399-405

107.- Naidich DP. Helical computed tomography of the thorax. Clinical applications. Radiol Clin North Am 1994; 32: 759-774

- 108.- Remy-Jardin M, Remy J, Giraud F, Marquette CH. Pulmonary nodules: detection with thick-section spiral CT versus conventional CT. *Radiology* 1993; 187: 513-520
- 109.- Costello P, Anderson W, Blume D. Pulmonary nodule: evaluation with spiral volumetric CT. *Radiology* 1991; 179: 875-876
- 110.- Mintzer RA, Anderson TM, Chiles JT, Grunow W A, Fennessy JJ. The significance of localized bronchiectasis adjacent to pulmonary coin lesions. *Chest* 1973; 64: 155-157
- 111.- Muller NL, Gamsu G, Webb WR. Pulmonary nodules: detection using magnetic resonance and computed tomography. *Radiology* 1985; 155: 687-690
- 112.- Gückel C, Schnabel K, Deimling M, Steinbrich W. Solitary pulmonary nodules: MR evaluation of enhancement patterns with contrast-enhanced dynamic snapshot gradient-echo imaging. *Radiology* 1996; 200: 681-686
- 113.- Kelcz F, Zink FE, Peppler WW, Kruger DG, Ergun DL, Mistretta CA. Conventional chest radiography vs dual-energy computed radiography in the detection and characterization of pulmonary nodules. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162: 271-278
- 114.- Kido S, Ikezoe J, Naito H, Arisawa J, Tamura S, Kozuka T, Ito W, Shimura K, Kato H. Clinical evaluation of pulmonary nodules with single-exposure dual-energy



subtraction chest radiography with an iterative noise-reduction algorithm. Radiology 1995; 194: 407-412

115.- Belikova TP, Yashunskaya NI, Kogan EA. Computer-aided differential diagnosis of small solitary pulmonary nodules. Comput Biomed Res 1996; 29: 48-62

116.- Patz EF, Goodman PC. Positron emission tomography imaging of the thorax. Radiol Clin North Am 1994; 32: 811-823

117.- Torres García AJ, Carreras Delgado JL. La tomografía por emisión de positrones en la evaluación del cáncer de pulmón. Arch Bronconeumol 1997; 33: 553-555

118.- Lowe VJ, Naunheim KS. Current role of positron emission-tomography in thoracic oncology. Thorax 1998; 53: 703-712

119.- Gupta NC, Frank AR, Dewan NA, Redepenning LS, Rothberg ML, Mailliard JA, Phalen JJ, Sunderland JJ, Frick MP. Solitary pulmonary nodules: detection of malignancy with PET with 2-(F-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. Radiology 1992; 184: 441-444

120.- Hubner KF, Buonocore E, Gould HR, Thie J, Smith GT, Stephens S, Dickey J. Differentiating benign from malignant lung lesions using "quantitative" parameters of FDG PET images. Clin Nucl Med 1996; 21: 941-949

121.- Dewan NA, Gupta NC, Redepenning LS, Phalen JJ, Frick MP. Diagnostic efficacy of PET-FDG imaging in solitary pulmonary nodules. Potential role in evaluation and management. Chest 1993; 104: 997-1002

122.- Bury T, Dowlati A, Paulus P, Corhay JL, Benoit T, Kayembe JM, Limet R, Rigo P, Radermecker M. Evaluation of the solitary pulmonary nodule by positron emission tomography imaging. Eur Respir J 1996; 9: 410-414

123.- Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, Lawson M, Kirchner P, Valk P, Karis J, Hubner K, Delbeke D, Heiberg EV, Patz EF, Coleman RE. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. J Clin Oncol 1998; 16: 1075-1084

124.- Gupta NC, Maalof J, Gunel E. Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using fluorine-18-FDG and PET. J Nucl Med 1996; 37: 943-948

125.- Worsley DF, Celler A, Adam MJ, Kwong JS, Muller NL, Coupland DB, Champion P, Finley RJ, Evans KG, Lyster DM. Pulmonary nodules: Differential diagnosis using 18F-fluorodeoxyglucose single-photon emission computed tomography. AJR Am J Roentgenol 1997; 168: 771-774

126.- Hagberg RC, Segall GM, Stark P, Burdon TA, Pompili MF. Characterization of pulmonary nodules and mediastinal staging of bronchogenic carcinoma with F-18

fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Eur J Cardiothor Surg 1997; 12: 92-97

127.- Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF, Coleman RE, Ahuja V, Goodman PC. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. AJR Am J Roentgenol 1998; 170: 1369-1373

128.- Westcott JL. Direct percutaneous needle aspiration of localized pulmonary lesions: Results in 422 patients. Radiology 1980; 137: 31-35

129.- Penketh ARL, Robinson AA, Baeker V, Flower CDR. Use of percutaneous needle biopsy in the investigation of solitary pulmonary nodules. Thorax 1987; 42: 967-971

130- Tarver RD, Conces DJ. Interventional chest radiology. Radiol Clin North Am 1994; 32: 689-709

131.- Hayashi N, Sakai T, Kitagawa M, Kimoto T, Inagaki R, Ishii Y, Noriki S, Imamura Y. CT-guided biopsy of pulmonary nodules less than 3 cm: Usefulness of the spring-operated core biopsy needle and frozen-section pathologic diagnosis. AJR Am J Roentgenol 1998; 170: 329-331

132.- Staroselsky AN, Schwarz Y, Man A, Marmur S, Greif J. Additional information from percutaneous cutting needle biopsy following fine-needle aspiration in the diagnosis of chest lesions. Chest 1998; 113: 1522-1525

133.- Shim JJ, Cheong HJ, Kang E Y, In KH, Yoo SH, Kang KH. Nested polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in solitary pulmonary nodules. Chest 1998; 113: 20-24

134.- Zelch JV, Lalli AF, McCormack LJ, Belovich DM. Aspiration biopsy in diagnosis of pulmonary nodule. Chest 1973; 63: 149-152

135.- Yankelevitz DF, Davis SD, Chiarella DA, Henschke CI. Pitfalls in CT-guided transthoracic needle biopsy of pulmonary nodules. Radiographics 1996; 16: 1073-1084

136.- Yankelevitz DF, Henschke CI, Koizumi JH, Altorki NK, Libby D. CT-guided transthoracic needle biopsy of small solitary pulmonary nodules. Clin Imaging 1997; 21: 107-110

137.- Chen CC, Hsu WH, Huang CM, Chen CY, Kwan PC, Chiang CD. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of solitary pulmonary nodules. J Clin Ultrasound 1995; 23: 531-536

138.- Rohwedder JJ. The solitary pulmonary nodule. A new diagnostic agenda. Chest 1988; 93: 1124-1125

139.- Santambrogio L, Nosotti M, Bellaviti N, Pavoni G, Radice F, Caputo V. CT-guided fine-needle aspiration cytology of solitary pulmonary nodules: A prospective, randomized

study of immediate cytologic evaluation. *Chest* 1997; 112: 423-425

140.- Li H, Boiselle PM, Shepard JAO, Trotman-Dickenson B, McCloud TC. Diagnostic accuracy and safety of CT-guided percutaneous needle aspiration biopsy of the lung: Comparison of small and large pulmonary nodules. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167: 105-110

141.- Michetti G, Belometti MO, Bamberg M, Villa R. Coin lesions: cinque anni di agoaspirazione percutanea. *Minerva Med* 1992; 83: 249-253

142.- Chitkara YK. Evaluation of cultures of percutaneous core needle biopsy specimens in the diagnosis of pulmonary nodules. *Am J Clin Pathol* 1997; 107: 224-228

143.- Wallace JM, Deutsch AL. Flexible fiberoptic bronchoscopy and percutaneous needle lung aspiration for evaluating the solitary pulmonary nodule. *Chest* 1982; 81:665-671

144.- Levine MS, Weiss JM, Harrell JH, Cameron TJ, Moser KM. Transthoracic needle aspiration biopsy following negative fiberoptic bronchoscopy in solitary pulmonary nodules. *Chest* 1988; 93: 1152-1155

145.- Milman N, Faurschou P, Grode G. Diagnostic yield of transthoracic needle aspiration biopsy following negative

fiberoptic bronchoscopy in 103 patients with peripheral circumscribed pulmonary lesions. *Respiration* 1995; 62: 1-3

146.- García Rio F, Pino JM, Casadevall J, Gómez L, Atienza JM, Díaz Lobato S, Villamor J. Use of spirometry to predict risk of pneumothorax in CT-guided needle biopsy of the lung. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20: 20-23

147.- Gali JM, Alegret J, Puzo C, Castella J, Cáceres J, Cornudella R. Valoración de la broncofibroscopia y de la punción transparietal en el diagnóstico del nódulo pulmonar solitario. *Arch Bronconeumol* 1984; 20: 253-255

148.- Chechani V. Bronchoscopic diagnosis of solitary pulmonary nodules and lung masses in the absence of endobronchial abnormality. *Chest* 1996; 109: 620-625

149.- Gasparini S, Ferretti M, Secchi EB, Baldelli S, Zuccatosta L, Gusella P. Integration of transbronchial and percutaneous approach in the diagnosis of peripheral pulmonary nodules or masses. Experience with 1,027 consecutive cases. *Chest* 1995; 108: 131-137

150.- Cazzadori A, Marocco S, Mazzi R, Fibbia G, Concia E. Staging bronchoscopy in the preoperative assessment of a solitary pulmonary nodule. *Chest* 1994; 106: 653

151.- Goldberg SK, Walkenstein MD, Steinbach A, Aranson R. The role of staging bronchoscopy in the preoperative

assessment of a solitary pulmonary nodule. Chest 1993; 104: 94-97

152.- Aristizabal JF, Young KR, Nath H. Can chest CT decrease the use of preoperative bronchoscopy in the evaluation of suspected bronchogenic carcinoma? Chest 1998; 113: 1244-1249

153.- Bilaceroglu S, Kumcuoglu Z, Alper H, Osma E, Cagirici U, Gunel O, Bayol U, Celikten E, Perim K, Kose T. CT bronchus sign-guided bronchoscopic multiple diagnostic procedures in carcinomatous solitary pulmonary nodules and masses. Respiration 1998; 65: 49-55

154.- Swinburn CR, Veale D, Peel ET, Wadhera V, Elliot ST, Sumerling MD, Corris PA, Gibson GJ. A prospective randomized comparison of fine needle aspiration biopsy and fiberoptic bronchoscopy in the investigation of peripheral pulmonary opacities. Resp Med 1989; 83: 493-495

155.- Donado JR, Álvarez Martínez CJ, Yubero L, Galán MA, de Miguel E, Alfaro JJ. Biopsia transbronquial en el estudio del nódulo pulmonar solitario: análisis de 185 casos. Arch Bronconeumol 1995; 31 (Supl 1): 91

156.- Hernandez Blasco L, Sanchez Hernandez MI, Villena Garrido V, de Miguel Poch E, Nuñez Delgado M, Alfaro Abreu J. Safety of the transbronchial biopsy in outpatients. Chest 1991; 99: 562-565

- 
- 157.- Katis K, Inglesos E, Zachariadis E, Palamidas P, Paraskevopoulos I, Sideris G, Tamvakopoulou E, Apostolopoulou F, Rasidakis A. The role of transbronchial needle aspiration in the diagnosis of peripheral lung masses or nodules. *Eur Respir J* 1995; 8: 963-966
- 158.- Wang KP, Haponik EF, Britt EJ, Khouri N, Erozan Y. Transbronchial needle aspiration of peripheral pulmonary nodules. *Chest* 1984; 86: 819-823
- 159.- Shankar S, Gulati M, Gupta D, Rajwanshi A, Suri S. CT-guided transthoracic fine-needle aspiration versus transbronchial fluoroscopy-guided needle aspiration in pulmonary nodules. *Acta Radiol* 1998; 39: 395-399
- 160.- García Río F, Díaz Lobato S, Pino JM, Atienza M, Viguer JM, Villasante C, Villamor J. Value of CT-guided fine needle aspiration in solitary pulmonary nodules with negative fiberoptic bronchoscopy. *Acta Radiol* 1994; 35: 478-480
- 161.- Allen MS, Deschamps C, Lee RE, Trastek VF, Daly RC, Pairolero P. Video-assisted thoracoscopic stapled wedge excision for indeterminate pulmonary nodules. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 1048-1052
- 162.- Shennib H. Intraoperative localization techniques for pulmonary nodules. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 745-748



163.- Greenfield AL, Steiner RM, Liu JB, Cohn HE, Goldberg BB, Rawool NM, Merton DA. Sonographic guidance for the localization of peripheral pulmonary nodules during thoracoscopy. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 1057-1060

164.- Gossot D, De Kerville E, Paladines G, Frija J, Celerier M. Abord thoracoscopique des nodules pulmonaires: Evaluation prospective d' une serie de 120 patients. *Rev Mal Respir* 1997; 14: 287-293

165.- Santambrogio L, Nosotti M, Bellaviti N, Mezzetti M. Videothoracoscopy versus thoracotomy for the diagnosis of the indeterminate solitary pulmonary nodule. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 868-870

166.- Alfaro Abreu J, Díaz de Atauri J. Nódulo pulmonar solitario. En: Martín Escribano P, López Encuentra A (eds). *Diagramas. Neumología*. Madrid: Idepsa; 1989. p. 34-39

167.- Galán A, Alvarez Martínez CJ, Donado JR, Villena V, Nieto MA, Yubero L, Rodrigo M. Características y etiología del nódulo pulmonar solitario. Análisis en función de su presentación en el tiempo. *Arch Bronconeumol* 1997; 33 (Supl 1): 59

168.- Gregorio de Ariza MA, Villavieja Atance JL, Andreu P, Alfonso Aguirán ER, López P. Fiabilidad y seguridad del método radiológico. Modelo experimental de evaluación. *Arch Facultad Medicina Zaragoza*; 1989; 29: 128-132

169.- Gurney JW, Lyddon DM, McKay JA. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part II. Application. Radiology 1993; 186: 415-422

170.- Cummings SR, Lillington GA, Richard RJ. Managing solitary pulmonary nodules. The choice of strategy is a "close call". Am Rev Respir Dis 1986; 134: 453-460

171.- Cases Viedma E, León Fábregas M, Perpiñá Tordera M, Diego de Damiá A. Valoración retrospectiva del nódulo pulmonar según un sistema bayesiano. Arch Bronconeumol 1993; 379-382

172.- Castelao J, Alvarez Martínez CJ, Yubero L, Martínez MT, Linares MJ, López Encuentra A, Martín Escribano P. Evaluación de dos modelos bayesianos de estimación de la probabilidad de malignidad del nódulo pulmonar solitario. Arch Bronconeumol 1994; 30 (Supl 1): 71

173.- Edwards FH, Schaefer PS, Callahan S, Graeber GM, Albus RA. Bayesian statistical theory in the preoperative diagnosis of pulmonary lesions. Chest 1987; 92: 888-891

174.- Edwards FH, Schaefer PS, Cohen AJ, Bellamy RF, Thompson L, Graeber GM, Barry MJ. Use of artificial intelligence for the preoperative diagnosis of pulmonary lesions. Ann Thorac Surg 1989; 48: 556-559

175.- Jiménez Ruiz CA. Tabaquismo. Manuales SEPAR. Madrid: Grupo Aula Médica; 1995. p. 1-14

176.- Kunstaetter R, Wolkove N, Kreisman H, Cohen C, Frank H. The solitary pulmonary nodule. Decision analysis. Med Decis Making 1985; 5: 61-75

177.- Gambhir SS, Shepherd JE, Shah BD, Hart E, Hoh CK, Valk PE, Emi T, Phelps ME. Analytical decision model for the cost-effective management of solitary pulmonary nodules. J Clin Oncol 1998; 16: 2113-2125

178.- Raab S, Hornberger J. The effect of a patient's risk-taking attitude on the cost-effectiveness of testing strategies in the evaluation of pulmonary lesions. Chest 1997; 111: 1583-1590

179.- Lillington GA, Cummings SR. Decision analysis approaches in solitary pulmonary nodules. Semin Resp Med 1989; 10: 227-231

180.- Goldberg KB, Healy JC, Bishop JW. The cost of diagnosis: a comparison of four different strategies in the workup of solitary radiographic lung lesions. Chest 1997; 111: 870-876

181.- Carrasco JL, Hernán MA (eds). Estadística multivariante en las ciencias de la vida. Madrid: Editorial Ciencia 3; 1993.

182.- Greenland S. Introduction to regression models. In: Rothman KJ, Greenland S (eds). Modern epidemiology. 2ª ed. Philadelphia: Lippincot-Raven; 1998. p. 359-399

183.- Alberquilla Menéndez-Asenjo A, Ugalde Díez M, Pérez Arévalo JM, Rivera Guzmán JM, González Rodríguez-Salinas C. Área de Salud. Sector 11. Su estructura, características sociodemográficas y recursos sanitarios. Madrid: Edita Hospital 12 de Octubre; 1990.

184.- Greenland S, Rothman KJ. Introduction to stratified analysis. In: Rothman KJ, Greenland S (eds). Modern epidemiology. 2ª ed. Philadelphia: Lippincot-Raven; 1998. p. 253-279

185.- Kleimbaum DG, Kupper LL, Muller KE (eds). Applied regression analysis and other multivariable methods. Boston: PWS-Kent publishing company; 1987.

186.- Feinstein AR (ed). Multivariable analysis. An introduction. Michigan: Library of congress-cataloging-in-publication data. Yale university; 1996.

187.- Abaira Santos V, Pérez de Vargas Luque A (eds). Métodos multivariantes en bioestadística. Madrid: Editorial centro de estudios Ramón Areces; 1996.

188.- Hosmer DW, Lemeshow S (eds). Applied logistic regression. New York: Jhon Wiley & sons Inc; 1989.

189.- Harrell FE, Lee KL, Daniel BM. Tutorial in biostatistics. Multivariable prognostic models: Issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy and measuring and reducing errors. Stat Med 1996; 15: 361-387

190.- Marshall G, Grover FL, Henderson WC, Hammermeister KE. Assessment of predictive models for binary outcomes: an empirical approach using operative death from cardiac surgery. Stat Med 1994; 13: 1501-1511

191.- Houwelingen JC, Le Cessie S. Predictive value of statistical models. Stat Med 1990; 9: 1303-1325

192.- Greenland S. Introduction to regression modeling. In: Rothman KJ, Greenland S (eds). Modern epidemiology. 2ª ed. Philadelphia: Lippincot-Raven; 1998. p. 401-432

193.- Carrasco JL (ed). El método estadístico en la investigación médica. 6ª ed. Madrid: Editorial Ciencia 3; 1995.

194.- Greenland S, Rothman KJ. Introduction in categorical statistics. In: Rothman KJ, Greenland S (eds). Modern epidemiology. 2ª ed. Philadelphia: Lippincot-Raven; 1998. p. 231-252

195.- Caminero Luna JA, Casal Román M, Ausina Ruiz V, Pina Gutiérrez JM, Sauret Valet J. Diagnóstico de la tuberculosis. Normativas SEPAR. Arch Bronconeumol 1996; 32:85-89

196.- Caminero Luna JA, Medina Cruz MV, Rodríguez de Castro F, Cabrera Navarro P. Tuberculosis y otras micobacterias. En: Caminero Luna JA, Fernández Fau L (eds). Manual de Neumología y Cirugía Torácica. Madrid: Editores Médicos; 1998. p. 1389-1419

197.- Caylà JA, Galdós-Tangüis H, Jansà JM. Prevención y control de la tuberculosis. En: Caminero Luna JA, Fernández Fau L (eds). Actualizaciones SEPAR, volumen 1. Barcelona: Prous JR; 1995. p. 33-60

198.- Rieder HL. Epidemiology of tuberculosis in Europe. Eur Respir J 1995; 8: S620-S632

199.- González Enríquez J, Rodríguez Artalejo F, Martín Moreno J, Banegas Banegas JR, Villar Álvarez F. Muertes atribuibles al consumo de tabaco en España. Med Clin (Barc) 1989; 92: 15-18

200.- Goldmeier E. Limits of visibility of bronchogenic carcinoma. Am Rev Respir Dis 1965; 91: 232-239

201.- Fielding JE. Smoking: health effects and control. N Engl J Med 1985; 313: 491-497

202.- Barbone F, Bovenzi M, Cavallieri F, Stanta G. Cigarette smoking and histologic type of lung cancer in men. Chest 1997; 112: 1474-1479

- 203.- Porta Serra M, Alvarez-Dardet C, Bolúmar F, Plasencia A, Velilla E. La calidad de la información clínica: validez. Med Clin (Barc) 1987; 89: 741-747

